



Egészség-gazdaságtani és
Egészségügyi Technológiaelemzési
Kutatóközpont

HUNHTA

A tocilizumab (RoActemra®) szerepe a rheumatoid arthritis terápiájában; szakirodalmi áttekintés és egészség- gazdaságtani vizsgálat

**Szerkesztette:
Péntek Márta**

Péntek Márta (szerk.):

A tocilizumab (RoActemra®) szerepe a rheumatoid arthritis terápiájában;
szakirodalmi áttekintés és egészség-gazdaságtani vizsgálat

Szerzők:

Brodszky Valentin

Érsek Katalin

Gulácsi László

Péntek Márta

Szakmai lektorok:

Dr. Czirják László, Dr. Géher Pál, Dr. Hodinka László, Dr. Poór Gyula, Dr. Szekanecz Zoltán

ISBN 978-963-503-449-9

Kiadó:

Budapesti Corvinus Egyetem Egészség-gazdaságtani és Egészségügyi Technológiaelemzési
Kutatóközpont, Budapest, 2011.

1093 Budapest, Fővám tér 8.

Tel.: +36 1 482-5147; Fax: +36 1 482-5033

E-mail: hunhta@gmail.com; Honlap: <http://hecon.uni-corvinus.hu/>

Kiadásért felel: Dr. Gulácsi László

**A tocilizumab (RoActemra[®]) szerepe a
rheumatoid arthritis terápiájában;
szakirodalmi áttekintés és egészség-
gazdaságtani vizsgálat**

**Budapesti Corvinus Egyetem
Egészség-gazdaságtani és
Egészségügyi Technológiaelemzési Kutatóközpont**



Technológiaelemzési jelentés

A tanulmány a Roche (Magyarország) Kft. felkérésére és támogatásával készült.

Szerkesztő

Péntek Márta dr. Ph.D. – reumatológus-fizioterápiás szakorvos, főorvos, Pest Megyei Flór Ferenc Kórház, Kistarcsa; meghívott kutató, Egészség-gazdaságtani és Egészségügyi Technológiaelemzési Kutatóközpont, Közzolgálati Tanszék, Budapesti Corvinus Egyetem

Szerzők

Brodsky Valentin dr. – egyetemi adjunktus, Egészség-gazdaságtani és Egészségügyi Technológiaelemzési Kutatóközpont, Közzolgálati Tanszék, Budapesti Corvinus Egyetem

Érsek Katalin - Ph.D. hallgató, Egészség-gazdaságtani és Egészségügyi Technológiaelemzési Kutatóközpont, Közzolgálati Tanszék, Budapesti Corvinus Egyetem

Gulácsi László dr. Ph.D. Habil. – egyetemi docens, kutatóközpontvezető, Egészség-gazdaságtani és Egészségügyi Technológiaelemzési Kutatóközpont, Közzolgálati Tanszék, Budapesti Corvinus Egyetem

Péntek Márta dr. Ph.D. – reumatológus-fizioterápiás szakorvos, főorvos, Pest Megyei Flór Ferenc Kórház, Kistacs; meghívott kutató, Egészség-gazdaságtani és Egészségügyi Technológiaelemzési Kutatóközpont, Közzolgálati Tanszék, Budapesti Corvinus Egyetem

Szakmai lektorok

Prof. Czirják László dr., igazgató, Pécsi Tudományegyetem Általános Orvosi Kar
Immunológiai és Reumatológiai Klinika, Pécs

Prof. Géher Pál dr. – osztályvezető főorvos, I. Reumatológiai osztály, Budai Irgalmasrendi
Kórház, Budapest

Hodinka László dr. – osztályvezető főorvos, II. Reumatológiai Osztály, ORFI, Budapest

Prof. Poór Gyula dr., főigazgató főorvos, Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet,
Budapest

Prof. Szekanecz Zoltán dr., tanszékvezető egyetemi tanár, Debreceni Egyetem és
Egészségtudományi Centrum, III. sz. Belgyógyászati Klinika – Reumatológia Tanszék,
Debrecen

Köszönetnyilvánítás

A tanulmány szerzői köszönetet mondanak a szakmai konzulenseknek, hozzászólásaikért és értékes javaslataikért.

Érdekütközések

A technológiaelemzési jelentés szerzőinek munkáját, a tanulmány megírását a Roche (Magyarország) Kft. finanszírozta. A jelentés szerzői megelőzően is számos esetben végeztek különböző területeken kutatómunkát mind kormányzati intézmények, mind a versenyszféra különböző cégeinek felkérése alapján.

A vizsgálat lezárása

A vizsgálat 2009. márciusban zárult.

Tartalomjegyzék

1	Táblázatok és ábrák jegyzéke	9
2	Rövidítések	13
3	Összefoglalás	15
4	A rheumatoid arthritis betegséggel összefüggő életminőség és költségek, terápiás lehetőségek (Gulácsi László, Érsek Katalin, Brodszky Valentin, Péntek Márta)	20
4.1	A betegség bemutatása.....	20
4.1.1	A rheumatoid arthritis (RA) főbb klinikai jellemzői	20
4.1.2	Epidemiológia, demográfiai jellemzők	21
4.1.3	A betegség lefolyása, kísérőbetegségek, mortalitás	23
4.1.4	A betegségben alkalmazott mércék.....	24
4.1.5	Terápiás lehetőségek	25
4.1.6	A nem biológiai betegségmódosító terápia szakmai protokollja	27
4.1.7	Biológiai terápiák szakmai protokollja.....	27
4.1.8	RA-val összefüggő betegségteher	30
4.1.9	Biológiai gyógyszerek felhasználása: nemzetközi összehasonlítás	33
4.2	A technológia bemutatása – tocilizumab.....	34
4.3	Célkitűzés.....	37
5	A tocilizumab klinikai hatásossága és biztonságossága rheumatoid arthritisben (Péntek Márta).....	38
5.1	Módszer.....	38
5.1.1	Összehasonlítás: indikáció és komparátorok.....	38
5.1.2	Irodalomkutatás	39
5.1.3	Beválogatási feltételek	39
5.1.4	Adatgyűjtés	40
5.1.5	Metaanalízis	40
5.2	Eredmények.....	43
5.2.1	Klinikai hatásosság találatainak kiválogatása.....	43
5.2.2	Beválogatott vizsgálatok - tocilizumab	44
5.2.3	A tocilizumab RCT-k bemutatása RA-ban.....	44
5.2.3.1	Smolen és mtsai vizsgálata (OPTION study) – 2008.....	44
5.2.3.2	Nishimoto és mtsai vizsgálata (SAMURAI study) - 2007	45
5.2.3.3	Maini és mtsai vizsgálata - 2006.....	46
5.2.3.4	Nishimoto és mtsai vizsgálata – 2004.....	46
5.2.3.5	Emery és mtsai vizsgálata (RADIATE study) - 2008.....	47
5.2.3.6	Genovese és mtsai vizsgálata (TOWARD) – 2008.....	48
5.2.4	Klinikai hatásosság találatainak beválogatása – komparátorok.....	54
5.2.4.1	Beválogatott vizsgálatok – Abatacept.....	54
5.2.4.2	Beválogatott vizsgálatok - Rituximab.....	54
5.2.4.3	Beválogatott vizsgálatok – TNF-alfa gátlók (infliximab, etanercept, adalimumab)	55
5.2.5	A biológiai terápiák eredményeinek meta-analízise.....	56
5.2.5.1	Biológiai kezelés hatásossága placebohoz hasonlítva.....	56
5.2.5.2	Biológiai kezelések hatásosságának indirekt összehasonlítása	62
5.2.5.3	A biológiai kezelések biztonsági és tolerálhatósági végpontjainak értékelése	66
6	Rheumatoid arthritisben alkalmazható biológiai terápiák egészség-gazdaságtani szakirodalmának áttekintése és értékelése (Péntek Márta)	70
6.1	Módszer.....	70
6.2	Eredmények.....	70

6.2.1	Tocilizumab.....	70
6.2.2	TNF-alfa gátlók	71
6.2.3	Rituximab	71
6.2.4	Abatacept.....	71
6.2.5	Az egészség-gazdaságtani vizsgálatok fő jellemzői és eredményei	71
6.3	Következtetések.....	79
7	<i>A tocilizumab költség-hatékonysága rheumatoid arhritisben, elsődleges egészség-gazdaságtani elemzés (Brodszky Valentin).....</i>	80
7.1	Módszer.....	80
7.1.1	A modell áttekintése	80
7.1.1.1	A modell kialakítása	80
7.1.1.2	A gazdasági értékelés módszere	81
7.1.1.3	A vizsgálat nézőpontja.....	81
7.1.1.4	A modellben lefedett időtáv.....	81
7.1.1.5	A modell felépítése	81
7.1.2	A modellben használt adatok	82
7.1.3	A modellben alkalmazott feltételezések.....	82
7.1.3.1	Átmenet a modell állapotai között	82
7.1.3.2	Váltás másik terápiára.....	83
7.1.3.3	HAQ index változása.....	86
7.1.4	Egészségi állapottal összefüggő életminőség	90
7.1.5	Költségszámítás és adaptációs útmutató	90
7.1.5.1	A kezelés költsége	90
7.1.5.2	Egészségügyi erőforrás-felhasználás költségei	91
7.1.6	A modell további jellemzői	91
7.1.6.1	A reagálók arányának évenkénti korrekciója.....	91
7.1.6.2	Probabilisztikus érzékenység-vizsgálat.....	91
7.1.7	A modell adaptációja.....	91
7.1.7.1	Mortalitás valószínűsége.....	92
7.1.7.2	Direkt és indirekt költségek	92
7.1.7.3	Diszkontálás.....	93
7.2	Eredmények.....	94
7.2.1	Költség-hatékonysági elemzés.....	94
7.2.1.1	Tocilizumab vs. DMARD kezelés	94
7.2.1.2	Nem-biológiai DMARD kezelés elégtelenség után	94
7.2.1.3	TNF-alfa gátló kezelés elégtelenség után	94
7.2.2	A probabilisztikus érzékenységvizsgálat eredményei	98
7.2.2.1	Tocilizumab vs. DMARD kezelés	98
7.2.2.2	TNF-alfa gátló kezelés elégtelenség után	100
7.3	Következtetések.....	102
8	<i>A tocilizumab rheumatoid arthritis indikációban történő társadalombiztosítási befogadásának költségvetési hatás-elemzése (Brodszky Valentin).....</i>	103
8.1	Módszer.....	103
8.1.1	Időtáv és figyelembe vett költségek	103
8.1.2	Biológiai kezelést kapó betegek száma, és növekedési üteme	103
8.1.3	Tocilizumab kezelést kapó betegek számának várható alakulása	106
8.2	Eredmények.....	107
8.2.1	Eredménytelen nem-biológiai DMARD kezelés után	107
8.2.2	Eredménytelen TNF-alfa gátló kezelés után	109
8.3	Következtetések.....	110
9	Irodalom.....	111
10	Mellékletek.....	121

10.1	A rheumatoid arthritis megbetegedés diagnosztikus kritériumai, az Amerikai Reumatológiai Kollégium klasszifikációs kritériumai, ACR 1987	121
10.2	RA incidencia és prevalencia irodalmi áttekintés	123
10.3	Betegség-aktivitási mércék	125
10.3.1	Disease Activity Score (DAS28)	125
10.3.2	Simplified Disease Activity Index (SDAI)	125
10.3.3	Clinical Disease Activity Index (CDAI)	125
10.4	Funkcionális állapot mérése	126
10.5	Radiológiai mércék	127
10.5.1	Larsen skála ¹⁰⁵	127
10.5.2	Sharp módszer van der Heijde szerinti módosítás ¹⁰⁵	127
10.6	A betegség javulásának mérése	129
10.6.1	ACR reagálási kritérium	129
10.6.2	EULAR javulási kritérium	130
10.6.3	A betegség remissziójának kritériumai (ACR kritériumok)	131
10.6.4	Az EULAR/ACR közös ajánlása RA klinikai vizsgálatokban alkalmazandó mércékre	132
10.7	Biológiai válaszmódosító gyógyszerek (BRMD) RA kezelésére (kivéve tocilizumab) 133	
10.7.1	Adalimumab	133
10.7.2	Etanercept	135
10.7.3	Infliximab	137
10.7.4	Rituximab	139
10.7.5	Abatacept	142
10.8	Az RCT-k megkeresésére használt keresési stratégiák	144
10.9	A vizsgálatok értékelésének módszer Jadad szerint	146
10.10	A randomizált klinikai vizsgálatok kiválogatása és kizárása	147
10.11	Komparátorok találatának beválogatása	176
10.12	A biológiai terápia metaanalízisének eredményei	184
10.13	A közgazdasági elemzések keresési stratégiája	207
10.14	Az egészség-gazdaságtani szakirodalmi áttekintés beválogatásra ill. kizárásra került hivatkozásai, Medline keresés	208
10.15	Az egészség-gazdaságtani elemzés részletes módszertana	217
10.15.1	Egészségi állapottal összefüggő életminőség	217
10.15.2	Melléklet: A reagálók arányának évenkénti korrekciója	219
10.15.3	Melléklet: Probabilisztikus érzékenység-vizsgálat	221
10.15.4	Melléklet: Monitorozás költségei	223

1 Táblázatok és ábrák jegyzéke

Táblázatok

1. Táblázat <i>Házorvosi szolgálathoz bejelentkezett, 19 éves és idősebb, RA diagnózissal (BNO kód: M05, M06) jelentett betegek száma, 2005</i>	22
2. Táblázat <i>Magyarországi RA-s betegek egészségi állapota (EQ-5D) és betegséggel összefüggő költsége betegség stádiumonként (HAQ), 2004⁹³</i>	31
3. Táblázat <i>Azonos négy szintű ötjegyű ATC kóddal (L04AC Interleukin inhibitors) rendelkező készítmények</i>	39
4. Táblázat <i>A tocilizumab RA-vizsgálatok fő jellemzőinek összefoglalása</i>	49
5. Táblázat <i>A kiválasztott randomizált kontrollált vizsgálatok alapadatai</i>	52
6. Táblázat: <i>A meta-analízisben az indikációnak és az adagolási módnak megfelelően elvégzett összehasonlításokba beválogatott vizsgálatok</i>	57
7. Táblázat: <i>A tocilizumab vizsgálatok metaanalízisének eredményei, legalább 24 hetes követési idővel</i>	60
8. Táblázat <i>A biológiai terápiák egészség-gazdaságtani értékeléseinek eredményei (Medline)</i>	73
9. Táblázat: <i>A modellben vizsgált betegek kiindulási paraméterei</i>	82
10. Táblázat: <i>ACR kritérium teljesülése a DMARD-IR betegpopulációban</i>	84
11. Táblázat: <i>ACR kritérium teljesülése a TNF-IR betegpopulációban</i>	84
12. Táblázat: <i>A különböző terápiák felfüggesztési aránya és valószínűsége (állandó átmenet-valószínűségek)</i>	85
13. Táblázat: <i>HAQ index átlagos csökkenése ACR válasz alapján: DMARD-IR</i>	87
14. Táblázat: <i>HAQ index átlagos csökkenése ACR válasz alapján: TNF-IR</i>	87
15. Táblázat: <i>HAQ index progresszió kezelés alatt, tocilizumab</i>	88
16. Táblázat: <i>HAQ progresszió kezelésenként: BRMD, tDMARD és tüneti kezelés</i>	89
17. Táblázat: <i>Költségek HAQ csoportok szerint (Ft/beteg/év)</i>	92
18. Táblázat <i>Gyógyszerszám (Ft/terápiás év)</i>	93
19. Táblázat: <i>Az összes vizsgált kezelési sorrend ICER eredményei</i>	95
20. Táblázat: <i>1. terápiás sorrend Tocilizumab vs. tüneti terápia, költséghasznossági eredmények</i>	96
21. Táblázat: <i>2. terápiás sorrend költséghasznossági eredményei</i>	96
22. Táblázat: <i>3. terápiás sorrend költséghasznossági eredményei</i>	97
23. Táblázat: <i>4. terápiás sorrend költséghasznossági eredményei</i>	97
24. Táblázat: <i>5. terápiás sorrend költséghasznossági eredményei</i>	98
25. táblázat <i>A biológiai kezelések adagolása, és éves gyógyszerköltsége</i>	103
26. táblázat <i>TNF-alfa gátlók forgalma 2006-2008 és a kezelést kapó betegek száma</i>	105
27. Táblázat <i>A biológiai kezelésben részesülő betegek számának alakulása gyorsuló piaci növekedés esetében, eredménytelen nem-biológiai DMARD kezelés utáni indikációban</i>	107
28. Táblázat <i>A biológiai kezelésben részesülő betegek számának alakulása változatlan piaci növekedés esetében, eredménytelen nem-biológiai DMARD kezelés utáni indikációban</i>	107
29. Táblázat <i>A gyógyszerkasszárt érintő kiadások nominális alakulása, eredménytelen nem-biológiai DMARD kezelés utáni indikációban</i>	108
30. Táblázat <i>A biológiai kezelésben részesülő betegek számának alakulása gyorsuló piaci növekedés esetében, eredménytelen TNF-alfa gátló kezelés után</i>	109
31. Táblázat <i>A biológiai kezelésben részesülő betegek számának alakulása változatlan piaci növekedés esetében, eredménytelen TNF-alfa gátló kezelés után</i>	109

32. Táblázat A gyógyszerkasszátt érintő kiadások nominális alakulása, TNF-alfa gátló elégtelenség utáni indikációban	110
33. Táblázat Az Amerikai Reumatológiai Kollégium klasszifikációs kritériumai, ACR 1987	122
34. táblázat RA incidencia az 1987-ben módosított ACR kritériumok alapján (beteg/10 ³ lakos) ⁸	123
35. táblázat RA prevalencia az 1987-ben módosított ACR kritériumok alapján (beteg/10 ³ lakos) ⁸	123
36. Táblázat Az EULAR javulási kritérium rendszer	130
37. Táblázat Az abatacept RCT-k legfontosabb jellemzői.....	176
38. Táblázat Az elemzésbe bevont RCT-k legfontosabb jellemzői.....	178
39. Táblázat Az infliximab vizsgálatok fő jellemzői: beválogatás, vizsgálati ágak, végpontok, minőség.....	179
40. Táblázat Az adalimumab vizsgálatok fő jellemzői: beválogatás, vizsgálati ágak, végpontok, minőség	181
41. Táblázat Az etanercept vizsgálatok fő jellemzői: beválogatás, vizsgálati ágak, végpontok, minőség.....	183
42. Táblázat: Az adalimumab vizsgálatok metaanalízisének eredményei, legalább 24 hetes követési idővel	184
43. Táblázat: Az abatacept vizsgálatok metaanalízisének eredményei, legalább 24 hetes követési idővel	184
44. Táblázat: Az etanercept vizsgálatok metaanalízisének eredményei, legalább 24 hetes követési idővel	185
45. Táblázat: Az infliximab vizsgálatok metaanalízisének eredményei, legalább 24 hetes követési idővel	186
46. Táblázat: A rituximab vizsgálatok metaanalízisének eredményei, legalább 24 hetes követési idővel	188
47. Táblázat: A biológiai szerek+ MTX hatásosságának metaanalízise ACR20 végpont alapján, DMARD elégtelenség után.....	189
48. Táblázat A biológiai szerek+ MTX hatásosságának metaanalízise ACR50 végpont alapján, DMARD elégtelenség után.....	191
49. Táblázat: A biológiai szerek+ MTX hatásosságának metaanalízise ACR70 végpont alapján, DMARD elégtelenség után.....	192
50. Táblázat: A biológiai szerek+ MTX hatásosságának metaanalízise DAS28<2,6 választ adók aránya alapján, DMARD elégtelenség után.....	193
51. Táblázat: A biológiai szerek monoterápiája hatásosságának metaanalízise ACR20 végpont alapján, DMARD elégtelenség után	194
52. Táblázat: A biológiai szerek monoterápiája hatásosságának metaanalízise ACR50 végpont alapján, DMARD elégtelenség után	195
53. Táblázat: A biológiai szerek monoterápiája hatásosságának metaanalízise ACR70 végpont alapján, DMARD elégtelenség után	196
54. Táblázat: A biológiai szerek +DMARD hatásosságának metaanalízise ACR20 végpont alapján, TNF-alfa elégtelenség után.....	197
55. Táblázat: A biológiai szerek +DMARD hatásosságának metaanalízise ACR50 végpont alapján, TNF-alfa elégtelenség után.....	197
56. Táblázat: A biológiai szerek +DMARD hatásosságának metaanalízise ACR70 végpont alapján, TNF-alfa elégtelenség után.....	199
57. Táblázat: A biológiai szerek +DMARD hatásosságának metaanalízise DAS28<2,6 reagálási arány alapján, TNF-alfa elégtelenség után	199
58. Táblázat A biológiai szerek biztonságosságának értékelése az összes visszavonás alapján	201

59. Táblázat: <i>A biológiai szerek biztonságosságának értékelése mellékhatás miatti visszavonás alapján</i>	202
60. Táblázat <i>A biológiai szerek biztonságosságának értékelése a nem-kívánt események gyakorisága alapján</i>	204
61. Táblázat: <i>A biológiai szerek biztonságosságának értékelése a súlyos nem-kívánt események gyakorisága alapján</i>	205
62. Táblázat <i>A biológiai szerek biztonságosságának értékelése a súlyos fertőzések gyakorisága alapján</i>	206
63. Táblázat: <i>A probabilisztikus érzékenységvizsgálatban használt eloszlások és paramétereik</i>	221
64. Táblázat: <i>Monitorozás költségei a terápia megkezdése előtt</i>	223
65. Táblázat: <i>Monitorozás költségei terápia közben</i>	224

Ábrák

1. ábra RA-val összefüggő költségek betegség-stádiumonként Magyarországon és Svédországban, 2004 ^{73, 93}	32
2. ábra: ACR válaszok aránya szerinti indirekt összehasonlítás kombinált terápiában, elégtelen DMARD kezelés után (tocilizumab 8 mg/kg)	63
3. ábra: ACR válaszok aránya szerinti indirekt összehasonlítás monoterápiában, elégtelen DMARD kezelés után (tocilizumab 8 mg/kg)	64
4. ábra: ACR válaszok aránya szerinti indirekt összehasonlítás TNF-alfa gátló után (tocilizumab 8 mg/kg)	65
5. ábra A DAS28<2,6 betegségremisszió szerinti indirekt összehasonlítás, DMARD elégtelenség után adott biológiai szer+DMARD terápiában (tocilizumab 8 mg/kg).....	66
6. ábra A DAS28<2,6 betegségremisszió szerinti indirekt összehasonlítás, TNF-alfa gátló elégtelenség után adott biológiai szer+DMARD terápiában (tocilizumab 8 mg/kg).....	66
7. ábra: Tolerálhatósági végpontok indirekt összehasonlítása	68
8. ábra: Biztonsági végpontok indirekt összehasonlítása	69
9. ábra A probabilsztikus érzékenység vizsgálat eredménye	99
10. ábra A probabilsztikus érzékenység vizsgálat eredménye, elfogadási görbe, ICER a direkt egészségügyi költségek alapján számolva	100
11. ábra A probabilsztikus érzékenység vizsgálat eredménye, TNF-alfa gátló kezeléshez hasonlítva	101
12. ábra A probabilsztikus érzékenység vizsgálat eredménye, elfogadási görbe, ICER a direkt egészségügyi költségek alapján számolva, TNF-alfa gátló kezeléshez hasonlítva.....	102
13. ábra TNF-alfa gátló kezelést kapó betegek száma.....	105
14. ábra Az életminőség becslése a modellben a HAQ pont függvényében.....	218
15. ábra Az életminőség becslése a HAQ pont függvényében a különböző publikált tanulmányokban	218

2 Rövidítések

ABT	Abatacept
ACE	Actemra Cost-effectiveness Modell (Actemra költség-hatékonysági modell)
ACR	American College of Rheumatology
ADA	Adalimumab
Anti-CCP	Ciklikus Citrullinált Peptid Antitest
ATC	Anatomic, Therapeutic, Chemical Classification
AUC	Area Under Curve (görbe alatti terület)
AZA	Azathioprin
BRMD	Biological Response Modifying Drug (biológiai válaszmódosító gyógyszer)
BNO	Betegségek Nemzetközi Osztályozása
CDAI	clinical disease activity score (klinikai betegségaktivitás index)
CI	Confidence Interval (konfidencia intervallum)
CPH	Cyclophosphamid
CQ	Chloroquin
CRP	C-reaktív protein
CsA	Ciklosporin A
DAS28	Disease Activity Score (betegség-aktivitási index, 28 ízület értékelésével)
DMARD	Disease Modifying Antirheumatic Drug (betegségmódosító antireumatikus gyógyszer)
DMARD-IR	Disease Modifying Antirheumatic Drug inadequate responder
EMA	European Medicines Agency (Európai Gyógyszerhatóság)
EQ-5D	Egészségi állapot kérdőív (régebbi nevén EuroQol)
ESR	Erythrocyte Sedimentation Rate (vörösvérsejt-süllyedés)
ETA	Etanercept
EULAR	European League Against Rheumatism (Európai Reumaellenes Liga)
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire-Disability Index (funkcionális állapot index)
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio (inkrementális költséghatékonysági ráta)
IL-6	Interleukin-6
INF	Infliximab
ISM	Individual sampling model
LEF	Leflunomid

MDA	Minimal Disease Activity (miniális betegség-aktivitás)
MNB	Magyar Nemzeti Bank
MTX	Methotrexat
NNT	Number Needed to Treat
OEP	Országos Egészségbiztosítási Pénztár
OMERACT	Outcome Measures in Rheumatology
ORFI	Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet
QALY	Quality Adjusted Life Year (életminőséggel korrigált életév)
QoL	Quality of Life (életminőség)
RA	Rheumatoid arthritis
RAQoL	Rheumatoid Arthritis Quality of Life Questionnaire (RA életminőség kérdőív)
RCT	Randomized Controlled Trial (randomizált kontrollált vizsgálat)
RD	Relative distance, relatív különbség
RR	Relativ ratio (relatív arány)
RTX	Rituximab
SDAI	Simplified Disease Activity Score (egyszerűsített betegség-aktivitási index)
SEs	Standard errors (standard hibák)
SSZ	Sulfasalazin
TCZ	Tocilizumab
tDMARD	Traditional Disease Modifying Antirheumatic Drug (hagyományos DMARD)
TNF-alfa	Tumor nekrosis faktor-alfa
TNF-IR	Tumour necrosis-alpha inhibitor inadequate responder
VAS	Vizuális Analóg Skála
VBA	Visual Basic Application
We	Vörösvérsejt-süllyedés (Westergreen, lásd még ESR)
WMD	Weighted Mean Difference (súlyozott átlagos különbség)

Kifejezések

dominancia	Az adott technológia (jelen tanulmányban: gyógyszer) alkalmazásával megtakarítás (költség-csökkenés) érhető el
tüneti terápia	Ebben az esetben azt a terápiát jelenti, amelyre az a beteg kerül, aki bármely okból nem kaphat (további) hagyományos DMARD vagy biológiai terápiát.

3 Összefoglalás



Egészség-gazdaságtani és
Egészségügyi Technológiaelemzési
Kutatóközpont
HUNHTA

RÖVID ÖSSZEFOGLALÁS 2009. március

A tocilizumab (RoActemra®) szerepe a rheumatoid arthritis terápiájában; szakirodalmi áttekintés és egészség-gazdaságtani vizsgálat

Technológia: Tocilizumab (Actemra®), amely 2009 március óta van forgalomban Magyarországon.

Betegség: Rheumatoid arthritis (RA).

Téma: A tocilizumab klinikai hatásosságának és költség-hatékonyságának vizsgálata, és más, a rheumatoid arthritis betegség kezelésére hazánkban is regisztrált biológiai válaszmódosító terápiákkal (infiximab, etanercept, adalimumab, rituximab, abatacept) való összehasonlítása.

Módszer: Szisztematikus irodalomkeresés és elemzés infiximab, etanercept, adalimumab, rituximab és abatacept szerek esetén. A rendelkezésre álló randomizált kontrollált vizsgálatok (RCT) azonosításra és meta-analizise, valamint egészség-gazdaságtani elemzés. Az alkalmazott egészség-gazdaságtani elemzés a költség-hasznossági vizsgálat.

Eredmények: A vizsgált szerek klinikai hatásosságát a vizsgált végpontokban jó minőségű tudományos bizonyítékok támasztják alá. A tocilizumab klinikai hatásossága és biztonságossága nem tér el szignifikánsan a TNF-alfa gátlóktól DMARD-ok után adva. TNF-alfa gátló kezelés intolerabilitása vagy elégtelen hatásossága után a tocilizumab adását szintén jó minőségű tudományos bizonyítékok támasztják alá, hatásossága és biztonságossága nem tér el jelentősen a rituximabtól. Ezzel szemben a TNF-alfa gátlók közötti váltás hatásosságát tudományos bizonyítékok nem támasztják alá, TNF-alfa gátló hatástalansága esetén történő adás nem szerepel egyik TNF-alfa gátló alkalmazási előiratában sem. A tocilizumab által elérhető életminőséggel korrigált életévnyereség 1,297 QALY.

Abból a feltételezésből kiindulva, hogy a tocilizumab támogatásban részesül, a várható betegszám az első évben 162-216 fő. A harmadik évre a betegszám várhatóan 487-649 főre növekszik. A költségvetési hatás a legmagasabb betegszám esetén 2,6 milliárd Ft.

Döntéshozatali konzekvenciák:

A tocilizumab a rheumatoid arthritis klinikailag igazoltan hatásos terápiája. Az RA gyógyszeres kezelése során valamennyi vizsgált végpontban jelentős javulás volt megfigyelhető.

Indikáció: A tocilizumab (RoActemra®) adása DMARD után hasonlóképpen javasolható mint a TNF-alfa gátlók (klinikai hatásossága, költség-hatékonysága, és költségvetési hatása nagyon hasonló). Klinikai és egészség-gazdaságtani hasonlósága alapján feltételezhető, hogy az új biológiai betegek azonos arányban oszlanak meg a TNF-alfa gátlók és a tocilizumab között. A TNF-alfa gátlókhöz viszonyított költség-hatékonysága a 4,2 - 6,1 mFt/QALY sávban mozog.

Budapesti Corvinus Egyetem
Egészség-gazdaságtani és Egészségügyi Technológiaelemzési Kutatóközpont
1093 Budapest, Fővám tér 8., tel: +36 (1) 482 5147 fax: +36 (1) 482 5033,
web: hecon.uni-corvinus.hu

Tocilizumab (RoActemra®) in patients with rheumatoid arthritis: systematic review and health economic evaluation

Technology: Tocilizumab (RoActemra®) has been registered in Hungary since March 2009.

Conditions: Rheumatoid arthritis (RA).

Issue: To assess the clinical efficacy and cost-effectiveness of tocilizumab and compare with available biological response modifying drugs (infliximab, etanercept, adalimumab, rituximab, abatacept) for the treatment of RA in Hungary.

Methods: Systematic literature search for RCTs of infliximab, etanercept, adalimumab, rituximab and abatacept was performed, metaanalysis on efficacy and safety was settled up. Health economic analysis, namely cost-utility analysis was conducted.

Results: Scientific evidences confirm the efficacy of the drugs involved. Efficacy of tocilizumab does not differ significantly from TNF-alpha inhibitors if administered after traditional DMARDs' failure. Scientific evidences confirm also the administration of tocilizumab after TNF-alpha failure or intolerance. Both its efficacy and safety do not differ significantly from rituximab. Contrarily, switching between TNF-alpha inhibitors is not scientifically supported and the therapeutic indication of any of the TNF-alpha inhibitors does not include TNF-alpha failure. The achievable quality adjusted life year gain with tocilizumab is 1,297 QALY. Assuming reimbursement of tocilizumab, the expected target population is 162-216 patients in the first year. In the third year the number of patients will increase to 487-649. Budget impact assuming the highest number of patients is 2,6 billion HUF.

Implications for decision making:

Efficacy of tocilizumab for the treatment of RA has been established by clinical scientific evidences, significant improvement at all outcomes considered was confirmed.

Therapeutic indication: Administration of tocilizumab (RoActemra®) after traditional DMARDs is as recommended as the TNF-alpha inhibitors (clinical efficacy, cost-effectiveness and budget impact are similar). Considering the the likewise clinical and health-economic characteristics, it is presumable that RA patients starting biological will be distributed equally between tocilizumab and TNF-alpha inhibitors. The cost-effectiveness of tocilizumab compared to TNF-alpha inhibitors is between 4.2 and 6.1 million HUF/QALY.

Corvinus University Budapest
Health Economics and Technology Assessment Research Centre
1093 Budapest, Fővám tér 8., tel: +36 (1) 482 5147 fax: +36 (1) 482 5033
web: hecon.uni-corvinus.hu

Vezetői összefoglaló

Gulácsi László

- Rheumatoid arthritis; definíció

A rheumatoid arthritis (RA) ismeretlen eredetű, autoimmun patomechanizmusú, krónikus, szimmetrikus, erozív, progresszív sokízületi gyulladás, amely az ízületek destrukcióját okozza, és súlyos, ízületeken kívüli elváltozások is kísérhetik.

- Epidemiológia

A különböző hazai felmérések extrapolációja a 0,5%-os populáció szintű RA prevalencia valószínűségét támasztják alá, azaz megközelítőleg 50 000 fő lehet az RA betegek száma Magyarországon.

- Betegségteher

Az RA betegségterhe részben a megbetegedés közvetlen hatása, részben az RA-val összefüggő szövődmények fokozott rizikója miatt jelentkezik.

A betegek krónikus fájdalommal élnek, gyakori panasz a gyengeség, kimerültség, fogyás, a hangulati élet romlása. A páciensek működőképessége (funkcionalitása) súlyosan és gyorsan romlik, beleértve a munkaképességet is. Magyarországi keresztmetszeti felmérésünk alapján elmondható, hogy minden korcsoportban szignifikánsan alacsonyabb az RA-s betegek általános egészségi állapota, mint a hazai lakosságé. A betegség progressziója (ami a HAQ funkcionális index-el jól mérhető) szoros összefüggést mutat az általános egészségi állapot (EQ-5D) csökkenésével.

Az RA független rizikófaktor az osteoporotikus törések esetén. RA-ban fokozott az atherosclerosis, a kardiovaszkuláris megbetegedések prevalenciája és az ezzel összefüggésbe hozható halálozás az RA-val összefüggő halálozások mintegy harmadáért felelős. A betegséggel összefüggő standardizált mortalitási ráta 2,0 feletti, különösen a vaszkulitisszel járó formákban, valamint a tartós aktivitással (gyulladással) járó esetekben magas.

- Terápia

Az RA megbetegedés a rendelkezésre álló terápiákkal (nem-biológiai betegségmódosító gyógyszerek, DMARD-ok; és biológiai válaszmódosító gyógyszerek, BRMD-k)

eredményesen kezelhetők. A nemzetközi szakirodalom azonban azt is egyértelműen mutatja, hogy az egyes országokban élő RA betegek egészségi állapota a lehetséges beavatkozásokhoz való hozzáféréstől függően jelentősen eltér egymástól.

- klinikai hatásosság

A tocilizumab klinikai hatásosságát 6 jó minőségű RCT-ből származó tudományos bizonyítékok támasztják alá, amelyekbe összesen 3 169 beteget válogattak be.

- mellékhatás, tolerabilitás és compliance

A vizsgált biológiai szerek mellékhatás, tolerabilitás és compliance profiljában a rendelkezésre álló információk alapján nem mutatható ki lényeges különbség.

- Költség-hatékonyság

A DMARD kezeléshez viszonyított költség-hatékonyság (amikor azt feltételezzük, hogy a tocilizumab az egyetlen biológiai kezelés) 8,9 mFt/QALY, és 1,297 QALY nyereséget jelent átlagosan a betegeknek.

Két egymást követő biológiai kezelés esetében (tocilizumab-rituximab vs. TNF-alfa gátló-rituximab) az ICER a 4 167 971 – 6 077 674 Ft/QALY sávban mozog társadalmi nézőpont esetében. TNF-alfa gátlókhoz hasonlítva a QALY nyereség 0,24.

Jelenleg TNF-alfa gátló kezelés után csak a rituximab és az abatacept adható, azonban az abatacept kezelést nem finanszírozza a társadalombiztosítás. Ezért a költség-hatékonysági elemzésbe az abataceptet nem vontuk be. Ebben az indikációban QALY nyereséget (0,403) eredményez a tocilizumab kezelés a rituximabhoz képest, de ugyanakkor a költségek is jelentősen megemelkednek. Az ICER 11 791 389 Ft/QALY a társadalmi nézőpontból. Ebben az esetben azonban azt is figyelembe kell venni, hogy olyan betegek esetében bővült a terápiás lehetőség, akiknél eddig az orvos kezében eddig nem volt terápiás lehetőség, ha a methotrexat kezeléssel együtt adandó rituximab ellenjavallt volt (pl. methotrexat intolerancia miatt).

- A tocilizumab cél-populációjának nagysága és a költségvetési hatás

A tocilizumab kezelésben részesülő betegek száma az első évben becslésünk szerint 162-216 beteg között várható. A harmadik évben a betegszám becslésünk szerint 487-649 fő között

várható. A 216 illetve a 649 tocilizumab terápiában részesülő beteg feltételezése esetén a tocilizumab kezelést kapó betegek számának növekedése megegyezik a már forgalomban lévő biológiai kezelésekével.

A költségvetési hatás a harmadik évben a magasabb betegszám esetében 2,61 milliárd Ft.

4 A rheumatoid arthritis betegséggel összefüggő életminőség és költségek, terápiás lehetőségek (Gulácsi László, Érsek Katalin, Brodszky Valentin, Péntek Márta)

4.1 A betegség bemutatása

4.1.1 A rheumatoid arthritis (RA) főbb klinikai jellemzői

A rheumatoid arthritis (RA) ismeretlen eredetű, autoimmun patomechanizmusú, krónikus, szimmetrikus, erozív, progresszív sokízületi gyulladás, amely az ízületek destrukcióját okozza, és súlyos, ízületeken kívüli elváltozások is kísérhetik¹²³.

Az RA kialakulásában jelenlegi ismereteink szerint mintegy 40%-ban környezeti és egyéb nem genetikai tényezők felelősek. A betegség polygénés öröklésmenetet mutat, a betegség fellépte, a progresszivitás, a lefolyás a terápiára adott válasz szempontjából a betegek különbözőek, mely háttérben genetikai heterogenitás is kimutatható. Meghatározott genetikai tényezők hajlamosító, mások védő szereppel bírnak a betegség kialakulásában. A környezeti és táplálkozási faktorok közül a legtöbbnek etiológiai jelentősége nem bizonyított, a hormonális és nemi tényezők azonban etiológiai szereppel bírhatnak⁴⁹.

RA betegségben különböző kiváltó tényezők - genetikai hajlam, környezeti tényezők, autoimmun mechanizmusok - aspecifikus ízületi gyulladást indítanak el, amely megfelelő terápia hiányában az ízületi porc, az porc alatti csont illetve az ízület súlyos károsodásához vezet. Általában a kéz és láb kisízületeit támadja meg, de minden ízület érintett lehet és a belszervi tünetek is arra utalnak, hogy az RA az egész szervezetet érintő megbetegedés. Jellemző a lappangó sokízületi érintettséggel járó kezdet, de indulhat akut formában is egy vagy néhány ízület gyulladásával is.

Jellegzetes az 1 óránál hosszabb reggeli ízületi merevség, az érintett ízületek duzzanata, nyomásérzékenysége, fájdalma és a következményes mozgáskorlátozottság. A betegség hosszas fennállásával az ízületek jellegzetesen torzulnak. A betegek krónikus fájdalommal élnek, gyakori panasz a gyengeség, kimerültség, fogyás, a hangulati élet romlása⁹⁶. A páciensek működőképessége (funkcionalitása) súlyosan és gyorsan romlik, beleértve a munkaképességet is.

Az RA diagnózis felállítása

A diagnózis klinikai tünetek, laboratóriumi és radiológiai vizsgálatok alapján állítható fel. Az Amerikai Reumatológiai Kollégium (American College of Rheumatology, ACR) kritériumrendszerének 1987-ben módosított változata az elfogadott a diagnózis felállításához. (10.1 Melléklet)

4.1.2 Epidemiológia, demográfiai jellemzők

Nemzetközi kitekintés

Alamanos és mtsai szisztematikus irodalomkeresést végeztek 1988 január és 2005 december közötti időszakra vonatkozóan, az 1987-ben módosított Amerikai Reumatológiai Kollégium (ACR) diagnosztikus kritériumainak megfelelő (felnőttkori) RA betegségre vonatkozó incidencia és prevalencia közleményekre a Medline orvosi adatbázisban⁸. Az RA incidencia 1000 lakosra számítva 0,1-0,5 közötti volt, a prevalencia pedig 1,8-10,7/1000 lakos. (A vizsgált korcsoportok azonban nem voltak teljesen azonosak, prevalenciára vonatkozóan a legtöbb tanulmány a ≥ 16 éveseket értékelte, de volt 20-70 éves illetve 20-79 éves korcsoportra vonatkozó vizsgálat is).

Azóta megjelent tanulmányok Görögországban (2006) a felnőtt lakosságban 0,68% prevalencia értéket közöltek, legmagasabb az 50-59 éves korcsoportban volt¹². A Cseh Köztársaságban (2006) a felnőtt lakosság körében 0,61% volt az RA prevalencia egy 2002-2003-as felmérés szerint⁶¹. Litvániában (2008) a 18 éves és idősebb lakosságban 0,55% RA prevalencia adatot találtak⁷.

Ezen irodalmi adatok alapján az európai országok lakosságának megközelítőleg átlag 0,5%-át érinti az RA, a jellemző nő/férfi arány = 3:1 - 4:1.

Magyarországi epidemiológia

A hazai RA prevalencia Lepp-Gazdag és munkatársai felmérése alapján 0,5%⁸⁷. Kiss és munkatársai a dél-dunántúli 14-65 éves lakosságra jellemző populációban 0,37%-os prevalenciát mértek⁷⁰. Ezen eredmény extrapolációja is a 0,5%-os populáció szintű RA prevalencia valószínűségét támasztja alá, azaz megközelítőleg 50 000 az RA betegek száma Magyarországon.

Az egészségügyi ellátásban megjelenő illetve a szakorvosi gondozásban részesülő RA betegek aránya azonban eltér az általános prevalencia adatoktól.

- Háziorvosi megjelenés

2005-ben az Országos Statisztikai Adatgyűjtési Program jelentése szerint a háziiorvosi szolgálathoz bejelentkezett 19 éves és idősebb lakosok között az RA-s (Betegségek Nemzetközi Osztályozása, BNO kód: M05, M06) betegek száma 39 000 volt. (<http://www.ksh.hu>)

1. Táblázat *Háziiorvosi szolgálathoz bejelentkezett, 19 éves és idősebb, RA diagnózissal (BNO kód: M05, M06) jelentett betegek száma, 2005*

	Korcsoport (év)							
	19-54	25-34	35-44	45-54	55-64	65-74	75-x	Összesen
Betegszám								
Nők	166	785	1985	5021	6619	6728	5694	26998
Férfiak	83	332	856	2216	2937	3090	2574	12088
Prevalencia (beteg/10000 lakos)								
Nők	4,2	10,0	30,6	64,2	98,9	123,5	123,7	62,9
Férfiak	2,0	4,1	13,2	30,8	53,3	86,8	115,5	32,4

A háziiorvosi jelentések 2007-ben 49 659 RA betegek jelentettek a 19 éves és idősebb regisztrált páciensek közül, megközelítőleg 50-53%-uk volt munkaképes korú.

- Fekvő- és járóbeteg szakellátási adatok

Lepp-Gazdag és mtsai közlése szerint, az Országos Egészségbiztosítási Pénztár (OEP) adatbázisának elemzése alapján, 1999-ben 7810, míg 2000-ben 7993 beteget kezeltek RA diagnózissal a fekvőbeteg ellátásban (ápolási fődiagnózisként, szövődményként vagy kísérőbetegséggként jelentett M05, M06 BNO-val jelentett betegek száma)⁸⁷. Kétéves időtartamot vizsgálva (1999 és 2000; összesen 24 hónap) ugyanez 12 784 volt. A járóbeteg-ellátásban a BNO (M05-M06) kóddal jelentett betegek száma 1999-ben 30 996 fő, 2000-ben 30 841 fő volt, a két év alatt együttesen pedig 48 614 fő volt. A szakorvosi járóbeteg megjelenések 80%-a reumatológiai szakellátás volt.

Héjj és mtsai az Országos Egészségbiztosítási Pénztár (OEP) adatbázisának elemzése alapján 2004-ben a reumatológiai szakellátásban megjelent RA betegek száma 34 312 volt (csak a járóbeteg ellátásban 29 088, csak a fekvőbeteg ellátásban 1234, a járó- és fekvőbeteg ellátásban 3990 beteg)⁶². Két éves időtartamot vizsgálva (2004 és 2005; összesen 24 hónap)

azonban már 50 848 RA beteg jelent meg a reumatológiai szakellátásban (csak a járóbeteg ellátásban 42 445, csak a fekvőbeteg ellátásban 1762, a járó- és fekvőbeteg ellátásban 6641 beteg).

- Szakorvosi gondozásban részesülő betegek

1999-2000-ben 17 000 RA beteg keresett fel reumatológus szakorvost évente több mint egy alkalommal (a 2 vizit/év a szakorvosi gondozás minimum feltételének tekinthető a betegségmódosító gyógyszerek felírási jogosultságának szabályozása alapján)⁸⁷.

A 2004-2005 évi OEP adatok alapján a betegek megközelítőleg 50%-a jelent meg a 2 év alatt évente legalább egyszer a reumatológiai szakellátásban⁶².

Az OEP gyógyszerforgalmi adatai alapján 2006-ban megközelítőleg 9600 betegév volt a két legjelentősebb nem biológiai betegségmódosító gyógyszer fogyasztása (leflunomid 20 mg/nap, methotrexat 15 mg/hét dózissal számolva) 90%-os egészségbiztosítási támogatással (<http://www.oep.hu>). Ha a betegek csak részben szedték be az egy évnyi gyógyszer mennyiséget, akkor ez az adag több beteg számára is elegendő lehet illetve ehhez hozzáadódik az egyéb hagyományos betegségmódosító gyógyszeres kezelésben (sulfasalazin, hydroxychloroquin, azathioprin) és a biológiai terápiában részesülő betegek száma. Ezek figyelembevételével feltételezhető, hogy a kezelt betegek száma ténylegesen magasabb mint 9600, de mindenképp jelentősen elmarad a prevalencia adatok alapján számolt 50 000 betegszámtól.

Bár az epidemiológiai tanulmányok és az egészségbiztosítói adatbázis elemzések módszertani bizonytalanságokat tartalmaznak, a rendelkezésre álló adatokat összegezve elmondhatjuk, hogy az RA betegek száma 50 000-re becsülhető Magyarországon, a rendszeres szakorvosi gondozásban és betegségmódosító gyógyszeres kezelésben részesülők száma azonban, úgy tűnik, nem haladja meg a 15 000 – 20 000 főt.

4.1.3 A betegség lefolyása, kísérőbetegségek, mortalitás

Gyakori a hullámzó lefolyás, spontán fellángolások és tünetszegényebb időszakok váltogathatják egymást, miközben az ízületek fokozatos károsodása, funkciócsökkenése alakul ki.

A betegség korai fázisában a prognózist nehéz megjósolni. Magasabb akut fázis fehérje (C-reaktív protein - CRP, vörösvérsejt-süllyedés - We) szint, ízületi eróziók korai megjelenése, a ciklikus citrullinált peptid antitest (anti-CCP) megléte rosszabb radiológiai prognózisra utalnak³⁷.

RA-ban gyakoribbak az infekciók, a lymphoproliferatív betegségek¹⁰⁷. Az RA független rizikófaktor az osteoporotikus törésekre, a gastrointestinális fekélyek magasabb előfordulása azonban inkább az RA gyógyszerekkel hozható összefüggésbe⁹⁷.

RA-ban fokozott az atherosclerosis, a kardiovaszkuláris megbetegedések prevalenciája és az ezzel összefüggésbe halálozás az RA-val összefüggő halálozások mintegy harmadáért felelős^{65, 127, 128, 152}. A betegséggel összefüggő standardizált mortalitási ráta 2,0 feletti, különösen a vaszkulitisszel járó formákban, valamint a tartós aktivitással (gyulladással) járó esetekben magas^{54, 106, 122}.

4.1.4 A betegségben alkalmazott mércék

Az RA-ban a betegség-aktivitás, a funkcionális károsodás, az egészségi állapot és a radiológiai károsodások mérésére számos mérce áll rendelkezésre^{13, 116}.

A betegség-aktivitás meghatározása a nyomásérzékeny és duzzadt ízületek száma, akut fázis fehérjék, a beteg és az orvos véleménye a betegségről (vizuális analóg skálán mérve) figyelembevételével történik. Több különböző standard számítási mód illetve mérce validálása történt meg (DAS28, SDAI, CDAI), A magyarországi Reumatológiai és Fizioterápiás Szakmai Kollégium szakmai protokollja a terápia hatásosságának mérésére használandó egyik eszköznek ajánlja a DAS28-t⁷⁸. Ezen mércék részletes leírását Mellékletben közöljük (10.3).

A funkcionális állapotot egy két oldalas, egyszerű, önkitöltős kérdőívvel mérhető RA-ban (Health Assessment Questionnaire-Disability Index, HAQ-DI, a továbbiakban: HAQ)²⁹. A HAQ szoros összefüggést mutat a betegség progressziójával. (Lásd részletezve a 10.4 Mellékletben)

Az ízületek radiológiaiilag igazolható károsodása összefüggést mutat az RA betegség progressziójával. Többféle mérőmódszer ismert, megemlíthető a Larsen skála és a van der Heijde által módosított Sharp vagy Raitinger skála szerinti radiológiai kvantifikáció a biológiai terápia indikációja és hatásosságának megítélésében is elfogadott módszer³. (Lásd Melléklet, 10.5)

Az állapotjavulás mérése

A betegek állapotjavulásának mérése a duzzadt- és nyomásérzékeny ízületek száma, gyulladásos laborparaméterek, valamint a beteg és az orvos által észlelt változások mérésén alapul. Az ACR és az EULAR javulási kritériumrendszerek közötti fő különbség, hogy az ACR relatív változást (20%, 50%, 70%-os javulást) mér, az EULAR a betegség-aktivitás (DAS28) számszerűsített csökkenéséhez és határértékekhez köti a mért változás megítélését. További különbség, hogy az ACR reagálási kritérium rendszer figyelembe veszi (opcionálisan) a páciensek funkcionális állapotában bekövetkező változást is. Az ACR és az EULAR közös állásfoglalást adott ki az RA klinikai vizsgálatokban alkalmazandó mércékre. A két javulási kritérium rendszert valamint az állásfoglalást a 10.6 Mellékletben ismertetjük részletesen.

4.1.5 Terápiás lehetőségek

RA-ban a terápia célja a teljes remisszió elérése, a betegségprogresszió megállítása: a gyulladás, a fájdalom csökkentése, az ízületi destrukciók megelőzése, lassítása, a mozgásfunkciók megőrzése illetve a funkcióvesztés csökkentése, az életminőség fenntartása illetve javítása, az ízületen kívüli (extraarticularis) szövődmények kezelése. Tartós gyulladás a diabeteshez hasonló arányú cardiovascularis rizikót jelent, ezért az egyik fontos terápiás cél ennek a rizikónak a minimalizálása.

A nem gyógyszeres terápiák (akupunktúra, gyógytorna, gyógyfürdő, masszázs, elektroterápia) hatásosságára nincs elegendő, megfelelő minőségű bizonyíték, különösen nem korai RA-ban^{86, 140}. A továbbiakban ezért csak a gyógyszeres terápiákkal foglalkozunk.

A diagnózis felállítását követő első két évben adott hatásos terápia gyakran döntő a betegség későbbi lefolyását illetően. A korai agresszív kezelés kedvezőbb kimenetelt jelent³⁸.

Nem-szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID)

Tüneti terápia; rövid ideig hatnak, hosszú távú hatásuk nincs. A folyamat kezdetén, maximum 2-3 hónapig adhatók, illetve később, a tünetek fellángolása esetén, rövid ideig⁷⁹. A gyulladás tüneteit és a fájdalmat csökkentik, nincsenek hatással a betegségprogresszióra.

Kortikoszteroidok

A folyamat kezdetén (3 hónap–2 év) alkalmazott kis dózisú (napi 5–7,5 mg prednisolon ekvivalens dózis) kortikoszteroid betegségmódosító hatású, és alkalmazása után hosszabb távon kisebb mértékű ízületi károsodás jön létre⁷⁹. Lokális formában (intraarticularis injekció)

vagy szisztémásan, különösen a betegség akut fellángolásában, súlyos szisztémás tünetek esetén ill. a bázisterápiás szerek hatásának megjelenéséig javasolt, kis dózisban hosszú távon is szedhetik a betegek. Az újabb terápiás stratégiák szerint a kortikoszteroidok kiegészítő kezelésként az adott bázisterápiás készítmény hatását fokozzák.

Hagyományos betegségmódosító antireumatikus szerek

A hagyományos (nem biológiai) betegségmódosító antireumatikus szerek (Disease Modifying Antirheumatic Drug, DMARD) pontos hatásmechanizmusa ismeretlen, de az esetek 50-70%-ában a betegség kimenetelét hatásosan befolyásolják, lassítják a betegségprogressziót (chloroquin, hydroxychloroquin, sulfasalazin, methotrexat, azathioprin, leflunomid, cyclosporin-A). DMARD-ok különböző kombinációi is használatosak az RA kezelésében. A terápiás hatásuk a kezelés ideje alatt áll fenn, megszakításával a betegség újra fellángol, a tünetek visszatérnek. A hatás megjelenésének várható ideje gyógyszerenként különbözik, de általában hosszabb idő alatt - 1-6 hónap - jelentkezik a teljes hatás. A nemzetközi gyakorlatban a leggyakrabban alkalmazott szer, a terápiás „aranystandard” a methotrexat, hazai keresztmetszeti felmérés szerint is ez a leggyakrabban alkalmazott DMARD RA-ban¹¹⁰.

Biológiai válaszmódosító gyógyszerek

A biológiai válaszmódosító gyógyszerek (Biological Response Modifying Drug, BRMD), más néven a biológiai terápiák olyan géntechnológiával előállított antitestek illetve más bioproteinek, melyek a gyulladásos folyamatban jelentős szerepet játszó proinflammációs citokinek (gyulladás folyamatát erősítő vagy gátló, ennek megfelelően mértékét és időtartamát meghatározó anyagok) befolyásolása révén hatnak és csoportosításuk is hatásmechanizmusuk alapján történik: tumor-nekrózis-faktor-alfa (TNF-alfa) gátlók, interleukin gátlók, B-sejt deplécio hatású szer, T-limfocita ko-stimuláció gátló.

Magyarországon RA kezelésére törzskönyvezett biológiai gyógyszerek:

TNF-alfa gátlók: adalimumab (Humira), etanercept (Enbrel), infliximab (Remicade)

B-sejt deplécio hatású szer: rituximab (MabThera)

T-limfocita ko-stimuláció gátló: abatacept (Orencia)

Interleukin-6 receptor gátló: tocilizumab (RoActemra)

A Magyarországon RA indikációban regisztrált biológiai gyógyszereket a Mellékletekben ismertetjük részletesen (10.7 Melléklet), illetve a tocilizumabot (RoActemra) az 4.2 Fejezetben mutatjuk be.

4.1.6 A nem biológiai betegségmódosító terápia szakmai protokollja

A Reumatológiai és Fizioterápiás Szakmai Kollégium szakmai protokollja

Az RA betegségmódosító terápiáját a Reumatológiai és Fizioterápiás Szakmai Kollégium szakmai protokollja szabályozza Magyarországon⁸⁰.

Az arthritisek ellátása három kompetenciaszint köré szerveződik:

- az első szinten a megyei-kistérségi ellátást végző egységek (döntően városi kórházak és szakrendelők) szerepelnek
- második szinten a regionális ellátást végző centrumok (döntően megyei kórházak) vannak,
- harmadik szint: az ORFI, Budai Irgalmasrendi Kórház, valamint a debreceni, szegedi és pécsi egyetem reumatológiai tanszékei országos ellátást végeznek

A szakma a második és harmadik szinthez tartozó szervezeti egységeket ajánlja az arthritises betegek innovatív gyógyszeres terápiás ellátási jogával. Tüneti kezelést, kortikoszteroid terápiát, nem biológiai DMARD mono- és kombinációs kezelést mindhárom ellátási szint folytathat, biológiai terápia adására csak a 2. és 3. szintű ellátóhelyek jogosultak.

Elsőként választandó DMARD a methotrexat (MTX), nagyon enyhe esetben sulfasalazinnal (SSZ) is lehet kezdeni a kezelést. MTX ineffektivitás, intolerancia esetén SSZ, leflunomid (LEF), harmadik vonalban cyclosporin A (CsA), chloroquin (CQ), azathioprin (AZA), nagyon ritkán arany, speciális esetben (vasculitis) cyclophosphamid (CPH) javasolt. Monoterápia ineffektivitása esetén kombináció megfontolandó. (Az arany injekció törlésre került a törzskönyvből; a cyclosporin ritkán alkalmazott szer RA-ban; a leflunomid egyre inkább közelít a methotrexathoz a nemzetközi szakmai ajánlások szerint.)

4.1.7 Biológiai terápiák szakmai protokollja

Nemzetközi ajánlás a biológiai terápiák alkalmazására RA-ban

Számos európai, észak- és délamerikai, ázsiai és ausztráliai egyetem reumatológusaiból álló nemzetközi munkacsoport (Annual Workshop on Advances in Targeted Therapies) 10 éve évente közzéteszi ajánlásait a biológiai gyógyszerek alkalmazására gyulladásos reumatológiai kórképekben, legutóbbi ajánlását 2008 decemberben közzétette⁵². Az ajánlás összeállítása

idején arthritis indikációban törzskönyvezett gyógyszercsoportokra tér ki részletesen, szakirodalmi áttekintés alapján.

- TNF-alfa gátlók

Három tumor nekrozis faktor-alfa (TNF-alfa) gátlót (adalimumab, etanercept, infliximab) regisztráltak RA kezelésére. Általában egy másik DMARD-dal, leggyakrabban MTX-tal alkalmazzák (de sikeresen adható leflunomiddal (LEF) és sulfasalazinnal (SSZ) együtt), hatásosnak bizonyultak RA kezelésére. Nincs bizonyíték arra vonatkozóan, hogy az egyik TNF-alfa gátló hatásosabb lenne a másiknál. TNF-alfa gátlók közötti váltásra nincs megfelelő minőségű kettősvak randomizált kontrollált vizsgálat (RCT) és arra sem, melyik TNF-alfa gátlóval érdemes kezdeni a kezelést. Egyik TNF-alfa gátló hatástalansága esetén a másik hatásos lehet. A TNF-alfa gátlók lassítják a radiológiai progressziót. Jobb klinikai és radiológiai eredmény érhető el, ha hagyományos DMARD-dal kombinálva adják.

- IL-1 receptor antagonist

Egy interleukin-1 (IL-1) gátló (anakinra) gyógyszert regisztráltak RA kezelésére, szerepe vitatott. Aktív RA-ban adható MTX-tal, ha egy hagyományos DMARD (pl. MTX) hatástalannak bizonyult. Bár közvetlen összehasonlító vizsgálatok nem történtek, kevésbé hatásosnak tűnik, mint a TNF-alfa gátlók. Lassítja a radiológiai progressziót. (Magyarországon nincs törzskönyvezve).,Használata rendkívül visszaszorult.

- B-limfocita depléción hatású szer

Egy B-sejt depléción hatású szer (rituximab, RTX) került regisztrálásra olyan RA betegek kezelésére, akik nem megfelelően reagáltak legalább 1 TNF-alfa gátló szerre vagy ha TNF-alfa gátló nem alkalmazható. RA-ban monoterápiában vagy MTX-tal kombinálva adható. Feltétel a MTX terápia ellenére fennálló (legalább) mérsékelt betegség-aktivitás. Az optimális adagolás jeleleg is kutatás tárgyát képezi. Jelentősen javítja az olyan kimeneteket is, mint HAQ, beteg véleménye a betegségről VAS, kimerültség, életminőség. MTX-tal kombinálva hatásosabb. Ismételt adagok hatásosnak bizonyultak a korábban reagáló RA betegeknél (leghamarabb 16 hét elteltével, átlag 24. héten). Lassítja a radiológiai károsodást olyan betegeken, akik nem megfelelően reagáltak egy vagy több TNF-alfa kezelésre.

- T-limfocita ko-stimuláció gátló

Egy T-limfocita ko-stimuláció gátlót (abatacept) regisztráltak RA kezelésére. Kombinációs kezelésként adható olyan aktív RA-s betegek kezelésére (az Európai Gyógyszerhatóság, az EMEA szerint, a Food and Drug Administration regisztráció eltérő), akik nem megfelelően reagáltak egy nem biológiai terápiára és legalább egy TNF-alfa gátlóra. MTX-al kombinálva gátolja a radiológiai progressziót.

A Reumatológiai és Fizioterápiás Szakmai Kollégium szakmai protokollja

A biológiai DMARD gyógyszerek adását az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja szabályozza⁷⁹. Csak az a beteg bocsátható biológiai terápiára, aki általa igazolt teljes körű tájékoztatást kapott a várható hatásról és a kockázatokról. A kezelést javasoló szakorvosnak tanúsítania kell, hogy a beteg együttműködik a kezelés és az ellenőrzés szabályainak betartásában. A páciens kivizsgálása során különös figyelmet kell fordítani a korábbi és fennálló infekciókra, kardiális statusra, melyeket a protokoll részletez. A betegség aktivitására és a terápia hatásosságára vonatkozó kritériumokat a következőkben foglaljuk össze.

A biológiai terápia kezdés feltételei RA-ban

TNF-alfa gátlók

A biztosan kórismézett (több, mint 4 ACR kritérium legalább 3 hónapja), aktív (5,1 DAS28 felett) - DAS28= módosított Disease Activity Score), a megfelelően alkalmazott bázisterápiára (legalább 20 mg/hét metotrexat monoterápia, vagy legalább 20 mg/nap leflunomid monoterápia, vagy legalább 15 mg/hét metotrexat és valamely elfogadott kombinációja, vagy legalább 10 mg/nap leflunomid és valamely elfogadott kombinációja legalább 3 hónapig) nem reagáló (azaz, akik aktivitása nem csökkent 5,1 DAS28 alá) betegek, illetve akik a leírt bázisterápiát toxicitás miatt folytatni nem tudták a legkevesebb 3 hónapig jelöltjei lehetnek a biológiai terápiának.

Azoknál a betegeknél, akiknél három hónapon belül jelentős radiológiai progresszió mutatható ki valamely objektív, nemzetközileg elfogadott módszerrel (Larsen, van der Heijde által módosított Sharp vagy Ratingen skála), ugyancsak megindítható a biológiai terápia, azonban a fenti aktivitási kritériumokat náluk is mérni és dokumentálni kell. (A társadalombiztosítás az emelt, kiemelt indikációhoz kötött támogatás feltételeként 3 hónapos kombinációs DMARD terápiát is előír jelenleg).

B-sejt depléción hatású szer, T-limfocita ko-stimuláció gátló

Rituximab vagy abatacept kezelés azon rheumatoid arthritises betegek esetében kezdhető, akik betegségének aktivitása egy vagy több TNF-gátló adása ellenére az EULAR javulási kritériumok szerint nem javult (0,6-nál kevesebb DAS28 pont javulás és az aktivitás 5,1 pont felett marad) illetve nem kielégítően javult (0,6-1,2 DAS28 pontot javult és az aktivitás 3,2 pont felett maradt). A rituximabot és az abataceptet regisztrációja szerint metotrexattal együtt kell adni (a klinikai gyakorlat szerint heti 10-25 mg metotrexat és legalább 5 mg folsav).

Egy rituximab ciklus után a beteget egy évig követni kell, három havonkénti ellenőrzéssel. A rituximab kezelés - legkorábban 4 hónappal az előző infúziók után - alapos mérlegelés után többször is megismételhető.

Az abatacept alkalmazása esetén a terápiás választ a 6. havi infúzió után kell meghatározni. Ha a javulás nem éri el vagy nem haladja meg a TNF gátlás értékeléséhez megadott értékeket, mérlegelni kell a kezelés folytatásának előnyeit és kockázatait és a lehetséges alternatívákat.

A terápia hatásosságának mérése

A terápia hatásosságának értékelésére szintén a gyulladásos aktivitás objektív és nemzetközileg elfogadott mértékeként a DAS28 rendszer alkalmazása javasolt (Nemzetközileg a SDAI és a CDAI is elfogadható bár kevésbé használatos). A válaszkészség mértékét az EULAR javulási kritériumai szerint kell meghatározni. A gyulladásos aktivitás értékelése és a mellékhatások regisztrálása háromhavonta javasolt.

Amennyiben a TNF gátlás során a javulás a kezelés 3. hónapjában (infliximab esetében a 15. héten) kisebb, mint 0,6 DAS28 pont és az aktivitás 5,1 pont felett marad („refrakter” beteg, elsődleges hatástalanság), az adott TNF-gátló adott adagjával nem szabad folytatni a kezelést, hanem

- a.) az adagot emelni, vagy az infúziót/injekciót sűríteni kell (az egyes készítmények alkalmazási előiratai szerint)
- b.) más TNF-gátlóra kell áttérni
- c.) alternatív támadáspontú biologikumot kell alkalmazni
- d.) a hagyományos agresszív DMARD terápiát kell beállítani.

Ha a kezelés során bármely ellenőrzés alkalmával a javulás „nem kielégítő” mértékűnek bizonyul, azaz 0,6 és 1,2 DAS 28 pont közötti és az aktivitás 3,2 pont felett marad (másodlagos, „szerzett” rezisztencia), ugyanezen lehetőségek valamelyikének alkalmazása javasolt. Az alternatív támadáspontú biologikumok hatásosságának elbírálásához szintén az EULAR DAS28 javulási kritériumrendszert kell alkalmazni.

4.1.8 RA-val összefüggő betegségteher

Az RA-val összefüggő egészségi állapot csökkenés hazai és nemzetközi adatok szerint is jelentős¹³². Magyarországi keresztmetszeti felmérésünk alapján elmondható, hogy minden korcsoportban szignifikánsan alacsonyabb az RA-s betegek általános egészségi állapota, mint a hazai lakosságé¹⁰⁸. A betegség progressziója (HAQ) szoros összefüggést mutat az általános

egészségi állapot (EQ-5D) csökkenésével ($EQ-5D = 0,850 - 0,282 \times HAQ$), a magasabb betegségaktivitás (DAS) azonos betegség-stádium esetén is rosszabb egészségi állapottal jár ($EQ-5D = 1,014 - 0,25 \times HAQ - 0,041 \times DAS$). Ezek a hazai eredmények egybevágóak a nemzetközi szakirodalmi adatokkal^{27, 109, 110}.

Az RA betegségköltsége Magyarországon az Outcome Measures in Rheumatology (OMERACT) ajánlásai szerint készült, biológiai terápiában nem részesülő RA-s betegek esetén 2004-ben, költségszámítási módszerektől függően, átlag 529 123 – 1 043 250 Ft/beteg/év volt (emberi erőforrás ill. súrlódási költség módszerek). Ebből a direkt egészségügyi költség átlag 287 126 Ft/beteg/év, a direkt nem egészségügyi költség pedig átlag 184 374 Ft/beteg/év. A költségek szoros összefüggést mutatnak a betegség progressziójával és az általános egészségi állapot (EQ-5D) illetve a betegség-specifikus életminőség (RAQoL) csökkenésével ($p < 0,01$).

A költségszámítási adatok kivetítésével, 15-20 ezer gondozott RA beteggel számolva, a betegség-költségek (biológiai terápia nélkül) évente 7,05 – 19,05 md Ft-ra becsülhetők Magyarországon.²⁶ A rendszeres szakorvosi gondozásban, betegség-módosító terápiában nem részesülő RA betegek hosszútávon (a betegség progresszív, destruktív jellegéből adódóan) további többletköltséget jelentenek, így a magyarországi RA populáció teljes költsége vélhetően ennél magasabb.

2. Táblázat Magyarországi RA-s betegek egészségi állapota (EQ-5D) és betegséggel összefüggő költsége betegség stádiumonként (HAQ), 2004⁹³

HAQ csoportok	HAQ	EQ-5D	Költség (csak direkt)	Költség (súrlódási elv)	Költség (emberi erőforrás elv)	N
HAQ = 0	0	0,62	117 921	287 546	423 515	16
$0 < HAQ \leq 1$	0,578	0,548	269 653	375 950	866 556	65
$1 < HAQ \leq 2$	1,540	0,367	333 970	594 858	1 129 459	121
$2 < HAQ \leq 3$	2,500	0,162	403 351	889 939	1 433 355	47
Σ	1,526	0,364	316 394	573 664	1 072 829	249

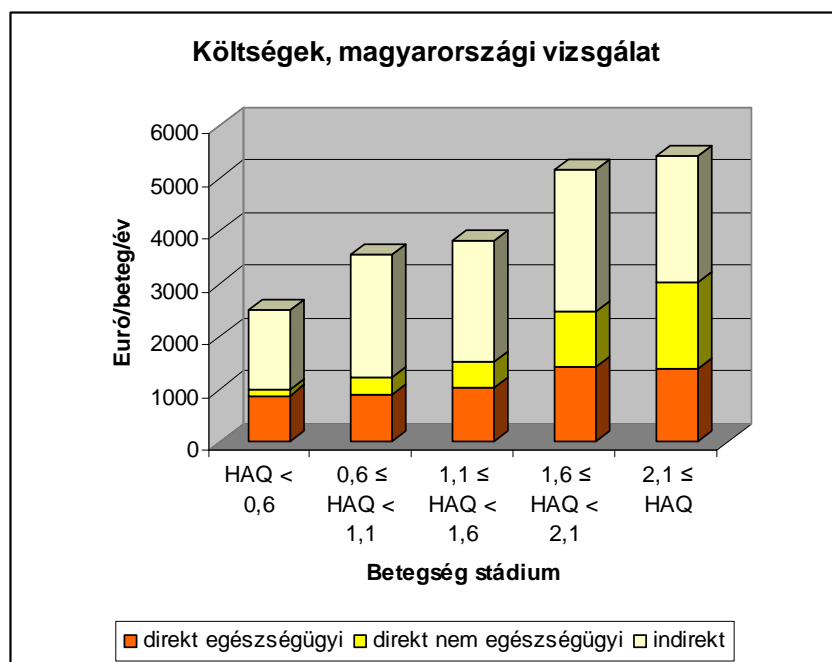
Az elmúlt években közölt, a hazai keresztmetszeti felméréshez hasonlóan ugyancsak az OMERACT ajánlásai szerint készült RA betegség-költség vizsgálatok szerint a biológiai terápia nélküli RA-s betegek direkt költsége Franciaországban 4000, Hollandiában 5028, Belgiumban 9946, Németországban 2312 euró/beteg/év. Az indirekt költségek

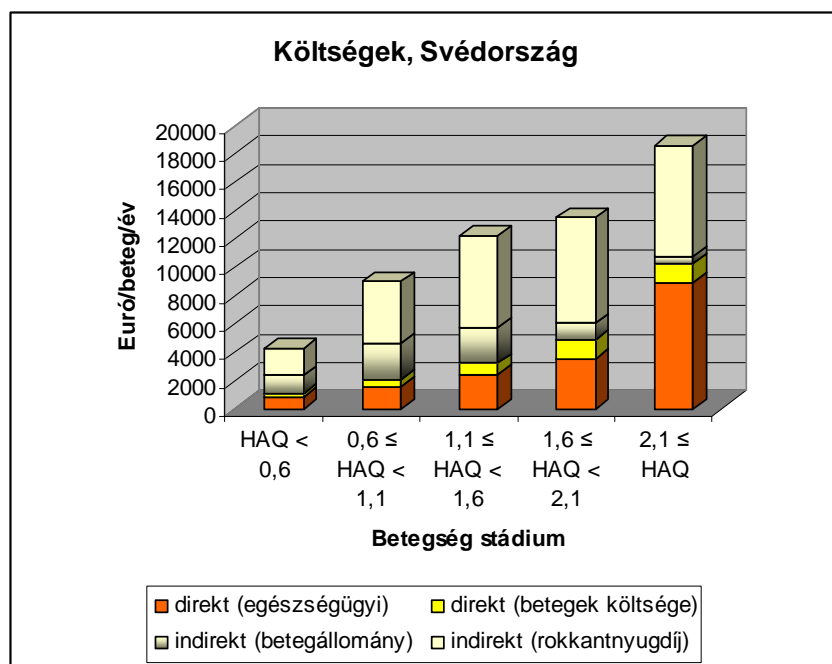
(munkaképesség-csökkenésből származó jövedelem kiesés) azonban további jelentős tételeket jelentenek (Németország: betegállomány 2835, rokkantnyugdíj 8358 euró/beteg/év)^{60, 139, 148}.

Ezek alapján elmondhatjuk, hogy a magyarországi RA-val összefüggő összköltség a gazdaságilag fejlettebb európai országokkal összehasonlítva jelentősen alacsonyabb. A különbség hátterében döntően az alacsonyabb egység-költségek, a kisebb átlagjövedelem áll.

A költségek megoszlása is eltéréseket mutat az országok között az egészségügyi ellátórendszerek különbözősége szerint (pl. önellátásban segítségnyújtás otthoni szakápolás ill. ápolási otthonban elhelyezés keretében vagy a beteg saját költségeiben megjelenő családi, baráti vagy fizetett segítségnyújtás).

1. ábra RA-val összefüggő költségek betegség-stádiumonként Magyarországon és Svédországban, 2004^{75, 93}





4.1.9 Biológiai gyógyszerek felhasználása: nemzetközi összehasonlítás

Regiszter adatok

A magyarországi biológiai terápiás gyakorlatról regiszter, szisztematikus adatgyűjtés hiányában csak részleges (egy-egy Arthritis Centrum közléséből ismert), kisebb betegszámú, nem standard módon gyűjtött adatokkal rendelkezünk. Nincs megfelelő minőségű adat arra vonatkozóan, milyen terápiás előzmény után, milyen klinikai jellemzőkkel kerülnek biológiai kezelésre az RA betegek, melyek az elsőként leggyakrabban választott gyógyszerek, milyen arányban fordul elő hatástalanság, mellékhatás (beleértve a halálozást is), milyen terápiamódosításokat végeznek (dózisemelés, gyógyszerváltás), milyen kísérő gyógyszereket kapnak a betegek, milyen a munkaképességük, életminőségük. Számos országból többezres betegszámú, 5-8 éves követéses adatokat közöltek RA biológiai regiszterek elemzéseiből¹⁰². A biológiai terápia irányelvek azonban jelentős eltéréseket mutatnak országonként, ezért eredményeik nem alkalmazhatók közvetlenül Magyarországra⁸⁸.

Nemzetközi összehasonlító vizsgálatok

Az RA-s betegek állapota jelentősen különbözik országonként. A QUEST-RA vizsgálatban 25 országból gyűjtenek adatokat az RA betegek állapotáról, terápiájáról¹²³. Jelentős eltéréseket találtak az RA-s betegek betegség-aktivitására, funkcionális állapotára vonatkozóan és a biológiai terápiát kapó betegek aránya is különbözött. A QUEST-RA

országokban (n=5499) átlag 56,7 éves kor, median betegség fennállás 11,5 év mellett a median DAS28 4,1, a HAQ 1,0 volt, a MTX-t terápiát kapó betegek aránya 62,5%, a biológiai terápiáiban részesülők aránya 19,0% volt.

A magyarországi QUEST-RA betegeknél (n=153) a QUEST-RA országok átlagához hasonló életkor és betegségfennállás (57,9 év ill. 12,6 év) mellett magasabb betegség-aktivitást (median DAS28 5,2) és rosszabb funkcionális állapotot (HAQ 1,4) észleltek, MTX-t terápiát 62,7%, biológiai terápiát 12,4% kapott. Lengyelországban hasonló életkor és betegségfennállás mellett a DAS28 kissé magasabb volt (medián 5,3), a HAQ azonos értéket adott míg biológiai kezelést csak a betegek 6,1%-a kapott. A magyarországi median 5,1 feletti DAS28 érték két okból is jelentős: DAS28 5,1 felett magas betegség-aktivitásról beszélünk és a szakmai protokoll is ehhez az értékhez köti a biológiai terápia kezdését (egyéb feltételek fennállása esetén).

Ezzel szemben Svédországban (n= 260, életkor átlag 59,2 év, betegség fennállás medián 12,5 év) jelentősen jobb klinikai állapotra utaló értékeket találtak (medián DAS28: 3,6, HAQ 0,9), a biológiai gyógyszerrel kezeltek aránya jóval magasabb volt (26,9%). A svédországihoz hasonló betegségjellemzők voltak Franciaországban is, a biológiai terápia aránya azonban ott még kiugróbb (44,2% volt).

Kobelt és mtsai összefoglalója szerint országonként jelentős különbségek észlelhetők a biológiai terápia felhasználás tekintetében⁷⁷. Az Egyesült Államokban terjedtek el a leggyorsabban és legnagyobb mértékben a biológiai gyógyszerek (Nyugat-Európához és Kanadához képest is) bár néhány európai országban az USA-hoz hasonló a helyzet (pl. Svédország, Norvégia). A kelet- és közép-európai országok jóval hátrébb vannak ebben a tekintetben. Az alacsony- ill. közepes bevételű országokban az egy főre jutó egészségügyi ráfordítások játszanak meghatározó szerepet az alacsonyabb felhasználásban, de jelentős különbségek található hasonló gazdasági helyzetű országok között, ezért más tényezők is szerepe is feltételezhető a háttérben.

4.2 A technológia bemutatása – tocilizumab

A tocilizumab az Immunsuppressív szerek, interleukin inhibitorok farmakoterápiás csoporthoz tartozik, ATC kód: L04AC07. Megnevezés: RoActemra 20 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz (tisztá vagy opálos, színtelen vagy halványsárga oldat.).

Készítés

A koncentrátum 20 mg tocilizumabot* tartalmaz milliliterenként.
80 mg tocilizumab* 4 ml-ben (20 mg/ml) injekciós üvegenként.
200 mg tocilizumab* 10 ml-ben (20 mg/ml) injekciós üvegenként.
400 mg tocilizumab* 20 ml-ben (20 mg/ml) injekciós üvegenként.

A tocilizumab humanizált, IgG1 monoklonális antitest, human interleukin-6 (IL-6) receptor antagonist, melyet kínai hörcsög ovarium sejtekben rekombináns DNS-technológiával állítanak elő.

Hatásmechanizmus

A tocilizumab specifikusan kötődik mind az oldható, mind a membránhoz kötött IL-6 receptorokhoz (sIL-6R és mIL-6R). A tocilizumab gátolja a sIL-6R és a mIL-6R által közvetített szignálokat. Az IL-6 egy pleiotropikus pro-inflammációs citokin, melyet különféle sejttípusok, így a T- és B-sejtek, monocyták és fibroblastok termelnek. Az IL-6 különféle fiziológiai folyamatokban vesz részt, mint pl. T-sejt aktiváció, immunglobulin szekréció indukciója, a máj akut fázisú protein szintézisének indukciója és a vérképzés stimulációja. Az IL-6 szerepet játszik bizonyos betegségek, így a gyulladásos betegségek, osteoporosis és neoplasia patogenezisében.

A RoActemra metotrexattal (MTX) kombinálva közepesen súlyos vagy súlyos, aktív rheumatoid arthritis kezelésére javasolt olyan felnőtt betegek esetében, akik nem reagáltak megfelelő módon vagy intoleranciát mutattak más, előzőleg alkalmazott, egy vagy több betegségmódosító antireumatikus gyógyszerre (DMARD) vagy tumornekrozis faktor (TNF) antagonistá kezelésre. Ezeknél a betegeknél a RoActemra monoterápiaként is adható metotrexat intolerancia esetén, vagy ha a metotrexattal történő tartós kezelés nem alkalmazható.

Adagolás és alkalmazás

A kezelést csak a rheumatoid arthritis diagnosztizálásában és kezelésében jártas szakorvos kezdeményezheti. A RoActemra-kezelésben részesülő betegeknek egy Beteg figyelmeztető kártyát kell kapniuk.

Adagolás

A javasolt adag 8 mg/ttkg (testtömeg-kilogramm), de nem kevesebb mint négyhetente egyszer alkalmazott 480 mg. A klinikai vizsgálatokban 1,2 g-nál nagyobb adagokat nem vizsgáltak. Laboreltérések (májenzim, abszolút neutrofilszám, thrombocitaszám változás) esetén az adagolás módosítására illetve felfüggesztésére az Alkalmazási előirat táblázataira hivatkozunk (lásd csatoltan: Alkalmazási előirat)

Gyermekek: A RoActemra nem javasolt 18 év alatti gyermekek számára a biztonságosságra és a hatásosságra vonatkozó adatok elégtelensége miatt. Idős betegek: 65 éves vagy idősebb betegek esetén dózismódosítás nem szükséges. Veseelégtelenség: Enyhe veseelégtelenségben szenvedő betegek esetén dózismódosítás nem szükséges. A RoActemra-t nem vizsgálták közepes vagy súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegek esetén. Ezeknél a betegeknél a vesefunkció fokozott ellenőrzése szükséges. Májelégtelenség: A RoActemra-t májelégtelenségben szenvedő betegek esetében nem vizsgálták. Ezért dózisajánlás nem adható.

Az alkalmazás módja

A RoActemra-t hígítás után 1 órás intravénás infúzióban kell alkalmazni. A RoActemra-t steril, pirogénmentes, 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid injekciós oldattal 100 ml-es osztékfogatra kell hígítani, aszeptikus körülmények között.

Az alkalmazás előtti hígításra vonatkozó további információkat lásd az Alkalmazási előiratban.

Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Aktív, súlyos fertőzések

A Különleges figyelmeztetések részleteit (fertőzések, tuberculosis, diverticulitis, túlérzékenység, májelégtelenségek, májenzim eltérések, hematológiai ill. lipidparaméterek eltérése, neurológiai zavarok, rosszindulatú daganatok, vakcinációk, kardiovaszkuláris kockázat) lásd az Alkalmazási előiratban.

Kombináció TNF-gátlókkal

A RoActemra TNF-gátlókkal vagy más biológiai terápiákkal rheumatoid arthritisben történő együttes alkalmazásával nincs tapasztalat. A RoActemra együttes alkalmazása más biológiai szerekekkel nem ajánlott.

Gyógyszerköcsönhatás

A hetente egyszer adott 10-25 mg MTX és az egyszeri, 10 mg/ttkg adagban adott tocilizumab együttes alkalmazása nem járt klinikailag jelentős hatással a MTX-expozíciójára. A populációs farmakokinetikai vizsgálatokban a MTX-nak, a nem szteroid gyulladásgátlóknak (NSAID) vagy a kortikoszteroidoknak nem volt kimutatható hatása a tocilizumab-clearance-re.

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs megfelelő adat a tocilizumab tekintetében.

4.3 Célkitűzés

Tanulmány célja, hogy értékelje a tocilizumab kezelés alkalmazását rheumatoid arthritisben. A szerzők áttekintik klinikai bizonyítékokat, elvégzik az adatok szintézisét, és kiegészítik a nemzetközi eredményeket a hazai feltételeknek megfelelő szempontokkal. Az ismert nemzetközi és hazai egészség-gazdaságtani irodalom értékelésére is sor kerül a tanulmányban.

5 A tocilizumab klinikai hatásossága és biztonságossága rheumatoid arthritisben (Péntek Márta)

A fejezetben részletesen értékeljük a tocilizumab klinikai hatásosságáról és biztonságáról rendelkezésre álló tudományos bizonyítékokat. Ezután röviden áttekintjük a Magyarországon rendelhető és forgalomban lévő komparátor gyógyszerek (adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab, abatacept) hatásosságát és biztonságát.

5.1 Módszer

5.1.1 Összehasonlítás: indikáció és komparátorok

Tanulmányunkban a tocilizumab klinikai hatásosságát vizsgáljuk RA-ban. A tocilizumab azoknál a közép súlyos és súlyos RA-ban szenvedő betegeknél alkalmazható, akik nem reagáltak megfelelő módon vagy intoleranciát mutattak más, előzőleg alkalmazott, egy vagy több betegségmódosító antireumatikus gyógyszerre (DMARD) vagy tumornekrózis faktor-alfa (TNF-alfa) antagonistára kezelésre (EMEA). Elégtelen DMARD kezelés után jelenleg az adalimumab, etanercept és infliximab alkalmazható. TNF-alfa gátló kezelés elégtelensége után RA-ban jelenleg az abataceptnek, illetve a célzott B-sejt gátló rituximabnak hasonló az indikációja, azonban ez utóbbi csak súlyos rheumatoid arthritis kezelésében alkalmazható (EMEA). A hasonló indikáció miatt, tanulmányunkban az abatacept, rituximab, etanercept, infliximab és adalimumab klinikai hatását is értékeljük.

A tocilizumabbal azonos négy szintű ötjegyű ATC kóddal (L04AC) rendelkező készítményeket táblázatban foglaltuk össze (3. Táblázat). A táblázatban jelöltük, hogy melyik biológiai készítmények adhatóak RA indikációban. A tényleges komparátorok nem szerepelnek ebben a felsorolásban, ezért az ATC alapú összehasonlítással tanulmányunkban nem foglalkozunk.

3. Táblázat Azonos négy szintű ötjegyű ATC kóddal (L04AC Interleukin inhibitors) rendelkező készítmények

ATC kód	Hatóanyag	RA indikációban adható
L04AC01	daclizumab	Nem
L04AC02	basiliximab	Nem
L04AC03	Anakinra	Igen, de Magyarországon nincs törzskönyvezve
L04AC04	Rilonacept	Nem
L04AC05	Ustekinumab	Nem
L04AC06	Mepolizumab	Nem
L04AC07	Tocilizumab	Igen

5.1.2 Irodalomkutatás

Tanulmányunkban eltérő keresési stratégiát alkalmazunk a különböző vizsgált készítmények esetében.

A tocilizumab, az abatacept és a rituximab esetében áttekintettük a MEDLINE (PubMed) adatbázist, 2009. február 27-én lezárva a keresést. A keresés során a Cochrane Collaboration, a randomizált kontrollált vizsgálatok azonosításában szenzitív módszerével alkalmaztuk, a pontos kereső kifejezést mellékletben mutatjuk be (10.8 melléklet).

A TNF-alfa gátló kezelések esetében – adalimumab, etanercept és infliximab – eltérő keresési stratégiát alkalmaztunk. Ezeket a technológiákat Chen és munkatársai ³¹ egy NICE technológiaelemzésben korábban már értékelték. A tanulmányban a keresést 2005. februárban zárták le, eddig az időpontig az itt publikált találatokat használjuk. Ezután az időpont után tekintjük át az irodalmat, hogy megtaláljuk a releváns RCT-ket. A keresés során a Cochrane Collaboration, a randomizált kontrollált vizsgálatok azonosításában szenzitív módszerével áttekintettük a MEDLINE (PubMed) adatbázist. Azokat a vizsgálatokat kerestük, amelyek az adalimumabot, etanerceptet és infliximabot rheumatoid arthritisben elemezték. A keresést 2005. február 1. és 2009. február 27. között végeztük, a Mellékletben (10.8 melléklet) bemutatott keresési stratégiák szerint, csak angol nyelvű publikációkat keresve.

5.1.3 Beválogatási feltételek

A következő beválogatási feltételeket vettük figyelembe a RCT-k bevonásakor:

- randomizált, kettős-vak vizsgálat
- a vizsgálat teljes publikációja (folyóirat cikk) elérhető
- tocilizumab, abatacept, rituximab, adalimumab, etanercept és infliximab közül legalább 1 szerepeljen valamelyik vizsgálati ágon
- legalább egy ágon szerepeljen az alkalmazási előiratnak megfelelő adagolás
- reumatoid arthritis betegség vizsgálata
- angol nyelven publikált vizsgálatokat

Kizárási szempontok az RCT-k kiválasztásakor:

- a vizsgálatban a beválogatott betegek korábban nem kaptak DMARD kezelést
- 24 hétnél rövidebb követési idő

5.1.4 Adatgyűjtés

Az adatgyűjtést két elemző végezte egymástól függetlenül, az esetleges eltéréseket megbeszéléssel, közös vélemény kialakításával rendezték. Minden vizsgálatból összegyűjtöttük a következő adatokat: vizsgálati centrumok száma, vizsgálati centrumok helye, beválogatási és kizárási kritériumok, a vizsgálatot támogató szervezet, összehasonlított kezelések és adagolások, az egyes kezelési ágakban a beválogatott betegek száma, randomizáció módszere, vakság módszere, betegjellemzők a beválogatáskor, elsődleges és másodlagos végpontok, mellékhatások, intention-to-treat (kezelni szándékozott) populáció.

A vizsgálatokat Jadad módszere szerint értékeltük.⁶³ Ez a módszer értékeli a randomizáció és a vakság megvalósítását és leírását, és figyelembe veszi, hogy a szerzők ismertették-e a kiesés és visszavonás okait. A módszertant a mellékletben mutatjuk be (10.9 melléklet).

5.1.5 Metaanalízis

A metaanalízis fő lépései során Sutton és munkatársainak módszerét követjük¹²⁶, ahol ettől eltérünk, arra külön hivatkozunk.

Az elemzésben elvégzett összehasonlító számítások próbáit 95%-os szignifikancia szint mellett végeztük, eredményeink mellett a konfidencia intervallumot is közöljük. Fix hatású modellt használtunk az összehasonlító számítások elvégzéshez. A vizsgálatok közötti heterogenitást a χ^2 -tesztel értékeltük. Ha a heterogenitás szignifikáns volt (a heterogenitást a

szokásostól eltérően $p < 0,1$ esetben tekintjük szignifikánsnak), akkor véletlen hatású modellt használtunk az összehasonlításhoz. Az eredményeket Mantel-Hanszel próbával teszteltük. Bináris változók esetében az arány abszolút különbségét (rate difference, RD) és a relatív arányt (kockázat vagy haszon a végponttól függően) (relative ratio RR) használtuk az összehasonlításhoz, folyamatos változók esetében a súlyozott átlagos különbséget (weighted mean difference, WMD). Ahol lehetséges volt, a szórást a publikált eredmények közül vontuk be az elemzésbe, ha hiányzott a szórás, akkor más változókból (standard hiba, konfidencia intervallum, p értéke) átszámítottuk. Ha ez nem volt lehetséges, a szórást behelyettesítettük valamely másik vizsgálatból.

Az összehasonlító elemzések elkészítéséhez a Review Manager 5 szoftvert használtuk.

Az elemzésben a következő szempontok szerint vizsgáljuk a biológiai terápiákat:

- Biológiai terápia + MTX kombináció, TNF-alfa gátló utáni alkalmazásban
- Biológiai terápia + MTX kombináció, abban az esetben, ha a DMARD-okkal végzett kezelés, beleértve a methotrexatot is, nem kellően hatásos.
- Biológiai monoterápia (adalimumab, etanercept, tocilizumab, rituximab) monoterápia, abban az esetben, ha a DMARD-okkal végzett kezelés, beleértve a methotrexatot is, nem kellően hatásos.

Indirekt összehasonlítás:

A biológiai terápiák direkt összehasonlításról nincs RCT-n alapuló bizonyíték, ezért különböző biológiai terápiák placebo kontrollált vizsgálatainak indirekt összehasonlítást is elvégeztük. Az egyes hatóanyagok vizsgálatainak eredménye alapján számolt összesített pontbecsléseket hasonlítottuk össze a relatív haszon (RR) esetében. Az összehasonlításban Bucher és kollégáinak módszerét követtük ³⁰.

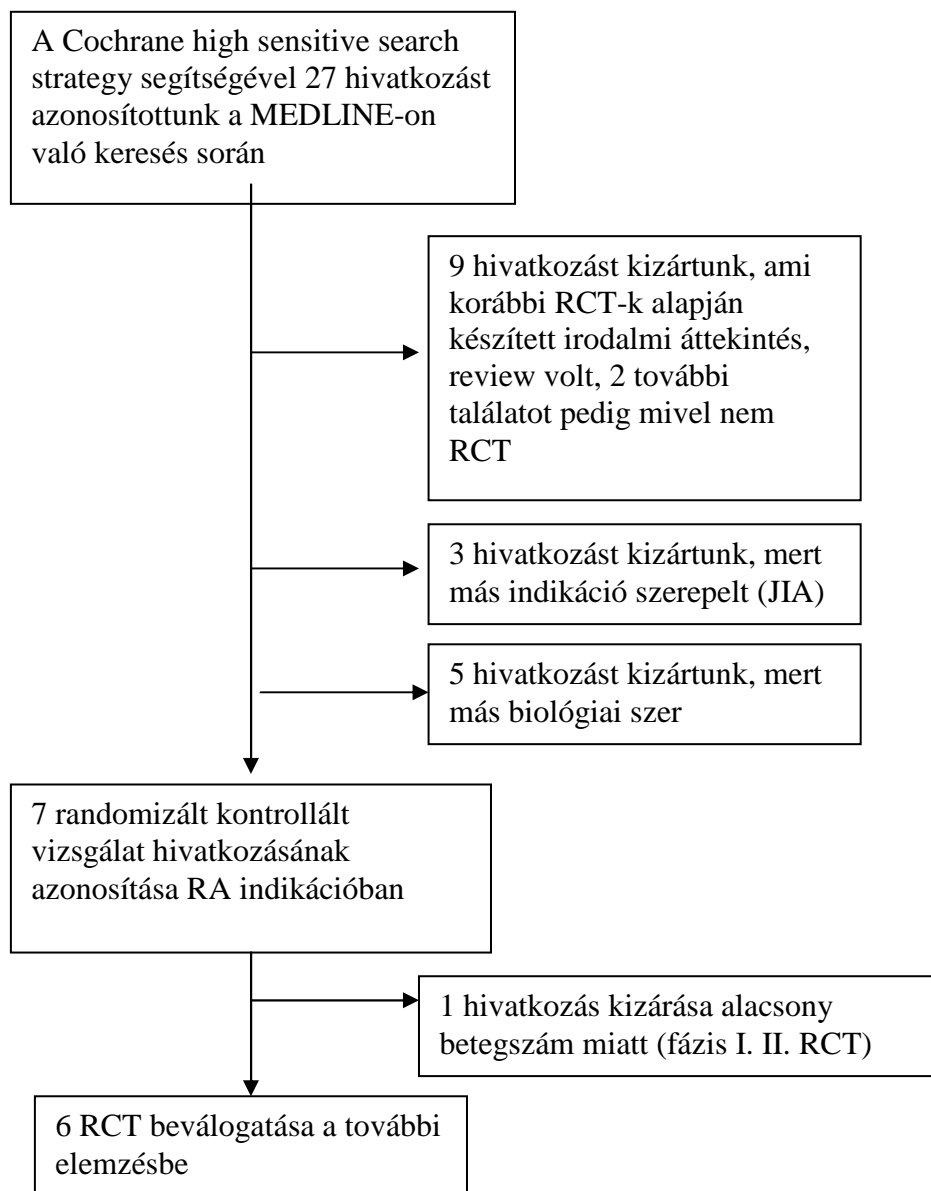
A következő végpontokat értékeltük:

- Klinikai hatásosság:
 - ACR20 kritériumot elérő betegek aránya
 - ACR50 kritériumot elérő betegek aránya
 - ACR70 kritériumot elérő betegek aránya
 - DAS28 < 2,6 értéket elérő betegek aránya

- Tolerálhatóság
 - összes visszavonás
 - nem-kívánt események miatti visszavonás
- Biztonság
 - nem-kívánt események gyakorisága
 - súlyos nem-kívánt események gyakorisága
 - súlyos fertőzések gyakorisága

5.2 Eredmények

5.2.1 Klinikai hatásosság találatainak kiválogatása



5.2.2 Beválogatott vizsgálatok - tocilizumab

A 2009. február 27-én végzett keresés eredményeként 27 hivatkozást találtunk a megadott keresési stratégia alapján. A 21 találatot zártunk ki, amelyek közül 9 találat korábbi vizsgálatok alapján készített irodalmi áttekintés volt és 2 összefoglaló tanulmány volt, ezért nem válogattuk be a vizsgálatba. A találatok közül 5 azért nem került be a további elemzésbe, mert nem a keresési feltételnek megfelelő biológiai terápia alkalmazását vizsgálja, ill. egy tanulmány nem klinikai vizsgálatot tartalmazott. 3 esetben juvenilis idiopathias arthritis indikációban kaptunk találatokat, így azok kizárásra kerültek a további elemzésből. Egy RA-val foglalkozó RCT-t azért nem vontunk be a további elemzésbe, mert kis betegszámú fázis I, II. vizsgálat volt. Összesen 6^{47, 58, 91, 103, 104, 121} volt a keresési feltételnek megfelelő RCT, amely a tocilizumabot vizsgálta.

A vizsgálatok kiválogatását QUOROM folyamatábra is mutatja (5.2 alfejezet). A publikált RCT-eket és a beválogatás és kizárás okait táblázatban foglaltuk össze (10.10 melléklet) A vizsgálatok legfontosabb jellemzőit az alábbiakban két táblázat mutatja be. (4. Táblázat, 5. Táblázat)

Két kiválasztott RCT-t a meta-analízisbe nem válogattunk be, mert követési idejük kevesebb volt 24 hétnél.^{91, 103} Azonban mindkét vizsgálatot bemutatjuk részletesen, hogy az összes tocilizumab RCT bemutatásra kerüljön tanulmányunkban.

5.2.3 A tocilizumab RCT-k bemutatása RA-ban

5.2.3.1 Smolen és mtsai vizsgálata (OPTION study) – 2008

A 623 beteg bevonásával járó, randomizált, kettős-vak fázis III vizsgálat a közepesen súlyos és súlyos RA betegek körére terjedt ki, akik nem reagáltak megfelelően MTX terápiára.¹²¹ A vizsgálatot megelőzően az egyéb DMARD-kat meghatározott idővel a vizsgálat kezdete előtt le kellett állítani (leflunomid 12 hét, anakinra 1 hét, etanercept 2 hét, infliximab és adalimumab 8 hét). Kizáró kritérium a volt megelőző sikertelen TNF-alfa gátló kezelés. A vizsgálatot 17 ország összesen 73 centrumában folytatták le, 2005. február 16. és 2006. november 13. között, a F. Hoffmann-La Roche és a Chugai Pharmaceutical támogatásával. A CHARISMA (Chugai Humanized Anti-Human Recombinant Interleukin-6 Monoclonal

Antibody) fázis II, 16 hetes, dóziskereső vizsgálatnak megfelelően a jelen vizsgálat is 3 ágra osztotta be randomizáció módszerével a betegeket: 204-en közülük placebót kaptak, míg a másik két csoport tocilizumab terápiában részesült, a stabilan beállított heti MTX dózisuk (10-25 mg) mellett. Az aktív terápiás csoport betegei 4 mg/kg, ill. 8 mg/kg dózisban kaptak tocilizumabot a vizsgálat kezdetekor, majd minden 4. héten, 24 héten keresztül. A betegek rutinvizsgálaton vettek részt a 2, 4, 8, 12, 16, 20 és 24. héten. Azon betegek számára, akik a 16. hétre nem értek el legalább 20%-os javulást a duzzadt és nyomásérzékeny ízületek számának csökkenésében, lehetőségük volt átkerülni 8 mg/kg tocilizumab terápiára, ill. szükség esetén intraarticularis kortikoszteroid inj. terápiában részesülhettek vagy az orális kortikoszteroid terápia adagot emelhették (max. 10 mg/nap).

A betegek részletes kiválasztási kritériumait táblázat tartalmazza (4. Táblázat).

A vizsgálat elsődleges végpontja a 24. heti mérés alapján az ACR20 volt, míg másodlagos végpont volt az ACR50, 70, továbbá a DAS28 változás ill. DAS28 szerinti remisszió (<2,6), az EULAR javulási kritériumok, a beteg véleménye a fájdalomról ill. a beteg és az orvos globális véleménye a betegségről VAS-al mérve, a funkcionális állapot (HAQ-DI), kimerültség (FACIT-Fatigue) és az egészségi állapot (SF36) mérésekből származó eredmények.

5.2.3.2 Nishimoto és mtsai vizsgálata (SAMURAI study) - 2007

Nishimoto és mtsai 2007-es tanulmánya a tocilizumab monoterápia klinikai és radiológiai hatásosságát vizsgálták olyan aktív RA betegeknél, akik korábban legalább egy DMARD kezelésre nem reagáltak megfelelően. (Study of Active controlled Monotherapy Used for Rheumatoid Arthritis, an IL-6 inhibitor)¹⁰⁴ A vizsgálat multicentrikus formában, 28 vizsgálóhelyen folyt Japánban, a Chugai Pharmaceutical támogatásával.

A vizsgálat 306 beteg bevonásával zajlott, randomizált, kettős-vak módszerrel, 52 héten keresztül. A betegek kiválasztási kritériumait táblázat tartalmazza (4. Táblázat). A betegek két kezelési ágra kerültek randomizált besorolás alapján. A súlyos betegek esetén etikai szabályba ütközött a placebóval való összehasonlítás, így a kontroll csoport DMARD-terápiát folytatott. A kontroll csoportban 148 beteg a hagyományos DMARDokat kapta, 85%-ban MTX terápia volt jellemző: közülük 29% MTX monoterápia, 56% MTX és DMARD, 14% MTX-től különböző immunszuppresszáns és DMARD, a kortikoszteroidok mellett. A methotrexat dózisa ezekben az esetekben 7,1+/-1,9 mg/hét volt. MTX mellett a következők fordultak elő legalább a betegek 5%-ánál: salazosulfapyridin (41%), bucillamin (23%), mizoribin (8%), valamint D-penicillamin (8%). Az aktív kezelési ágon 158 beteg 8 mg/kg dózisban

intravénásan tocilizumab monoterápiában részesült négyhetente. Az egyéb szerek használatát, ill. a felfüggesztésük rendjét a tanulmány pontosan szabályozta (NSAID, TNF-alfa gátlók, kortikoszteroidok).

A vizsgálat elsődleges végpontja a radiológiai mutatókra alkalmazott van der Heijde-féle módosított Sharp módszer. Emellett a vizsgálat a következő végpontokat figyelte: ACR20, 50, 70, valamint DAS28 változás, ill. remisszió (DAS28<2,6).

5.2.3.3 Maini és mtsai vizsgálata - 2006

Maini és mtsai a tocilizumab monoterápia és methotrexattal kombinált tocilizumab terápia klinikai hatásosságát és biztonságosságát vizsgálták olyan RA betegek bevonásával, akik MTX kezelésre nem reagáltak megfelelően.⁹¹ A multicentrikus (57 európai központra kiterjedő) fázis II. vizsgálat randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollált formában zajlott, 359 beteg bevonásával. A vizsgálathoz támogatást a Chugai Pharma Europe (Roche Group) adott, amelynek munkatársai résztvettek az elemzésben, valamint a Convince klinikai kutató szervezettel együttműködtek. A vizsgált betegpopuláció MTX terápia után is aktív RA tüneteket mutatott, MTX adagjukat legalább 4 héttel a vizsgálat megkezdése előtt beállították. A vizsgálat során a betegeket randomizáció módszerével 7 vizsgálati ágra sorolták: 3 csoport négyhetente intravénás tocilizumab infúziót kapott, 3 különböző dózisú hatóanyaggal (2 mg/kg, 4 mg/kg, 8 mg/kg), emellé hetente egyszer MTX-placebot kaptak. 3 párhuzamos csoport betegei a fent említett dózisoknak megfelelően kaptak tocilizumabot négyhetente, mellette MTX-et hetente. Egy kontroll csoport is kialakításra került, amelynek betegei hetente MTX kezelésbenben részesültek, négyhetente pedig placebot kaptak.

A betegek részletes kiválasztási kritériumait táblázat tartalmazza (4. Táblázat).

A vizsgálat elsődleges végpontja a 16. héten az ACR20 szerinti javulás a kiinduló állapothoz képest. Másodlagos végpont az ACR50 és 70 kritériumoknak való megfelelés, valamint DAS28, HAQ, reggeli merevség hossza, ESR, EULAR javulási kritérium mutatókban elért javulás voltak.

5.2.3.4 Nishimoto és mtsai vizsgálata – 2004

Nishimoto és mtsai 2001-ben végrehajtott vizsgálatukban az Anti-Interleukin-6 (tocilizumab; MRA) hatásosságát és biztonságát elemezték.¹⁰³ A Chugai Pharmaceutical által támogatott tanulmány egy többközpontú, kettősvak, placebo-kontrollált vizsgálat volt, 164 olyan RA

beteg bevonásával, akinek betegség aktivitás előzménye ≥ 6 hónap volt és elégtelenül reagált min. 1 DMARD-ra vagy immunszuppresszáns kezelésre. A vizsgálat három ágra sorolta a betegeket: placebo, 4 mg/kg, illetve 8 mg/kg dózisú MRA-terápiát használó csoportokra. Az MRA intravénás adagolása négyhetente történt, 3 hónapon keresztül.

A vizsgálat elsődleges végpontja a 12. héten megfigyelt ACR20 volt, a LOCF (Last Observation Carried Forward - mindig a legutolsó megfigyelés eredményével számoltak a továbbiakban) módszerrel történő számítással. További végpontok az ACR50, ACR70 és a DAS28 mutató voltak, továbbá a 12 hét alatt bekövetkezett ACR kritérium elemeinek, illetve az ACR globális javulása alapján megállapítható változás 12 hét alatt. (Az incidenciák számítása chi-négyzet teszttel történt.)

A részletes beválogatási feltételeket táblázat tartalmazza (4. Táblázat).

5.2.3.5 Emery és mtsai vizsgálata (RADIATE study) - 2008

A 499 beteget vizsgáló fázis III-as RADIATE tanulmány a tocilizumab hatásosságát és biztonságosságát vizsgálta olyan RA betegeknél, akik elégtelen választ mutattak egy éven belül kapott egy vagy több TNF-alfa gátlóra.⁴⁷ Az etanerceptet ≥ 2 héttel, az infliximabot és adalimumabot ≥ 8 héttel, a leflunomidot és az egyéb DMARDkat (kivéve MTX) ≥ 12 héttel a vizsgálat előtt felfüggesztették. MTX-t legalább 12 hétig kaptak ≥ 8 mg/hét adagban a vizsgálat előtt. A betegeket randomizáció módszerével 3 vizsgálati ágba sorolták: placebo, 4 mg/kg dózisú, ill. 8 mg/kg dózisú tocilizumab terápiára, amit 4 hetente intravénásan kaptak a betegek, emellett fix dózisú (10-25 mg/hét) metotrexatot kaptak a vizsgálat 24 hetében. Más DMARD nem kerülhetett alkalmazásra, de az orális kortikoszteroidok szedése megengedett volt. A vizsgálat párhuzamosan folyt 122 nyugat-európai és észak-amerikai központban. A részletes beválogatási feltételeket táblázat tartalmazza (4. Táblázat).

A 16. héten minden olyan esetben, ahol nem érték el megfelelő terápiás választ ($<20\%$ javulás a nyomásérzékeny és a duzzadt ízületek számában), a páciensek áttérhettek 8 mg/kg tocilizumab plusz MTX terápiára.

A vizsgálat elsődleges végpontja a 24. héten megfigyelt ACR20-nak való megfelelés volt. A másodlagos végpontok a következők: ACR50, ACR70, DAS28, EULAR javulási kritériumok.

A 16. héten a terápiát abbahagyókat az elemzéskor úgy tekintették, mint akik nem feleltek meg az ACR20 kritériumnak. Hiányzó adatok esetén a legutolsó mérés eredményeit vitték tovább.

Ez az első olyan vizsgálat, amely a tocilizumab hatásosságát TNF-alfa gátlóval történő kezelésre adott elégtelen választ követően vizsgálja.

5.2.3.6 *Genovese és mtsai vizsgálata (TOWARD) – 2008*

Genovese és mtsai 2008-as tanulmányában a tocilizumab betegségaktivitást csökkentő hatását vizsgálták, DMARD-alkalmazásra mutatott elégtelenség után alkalmazva a szert. Az ún. TOWARD (**T**ocilizumab in Combination **W**ith Traditional **DMARD** Therapy) vizsgálat fázis III. kettős-vak, placebo-kontrollált, multicentrikus vizsgálat volt.⁵⁸ A betegek változatlan DMARD adagolás mellett kaptak 8mg/kg tocilizumabot, illetve a kontrollcsoport placebot, 24 héten át, négyhetente. A betegek részletes beválogatási feltételeit és a vizsgálat adatait táblázatban foglaltuk össze (4. Táblázat).

A TOWARD súlyos és közepesen súlyos RA-ban szenvedő betegeket válogatott be, 803-at a kombinációs tocilizumab+DMARD terápia, 415-öt a placebo+DMARD ágra. A 16. hétre a duzzadt és nyomásérzékeny ízületek számában 20%-os csökkenést el nem érő betegek leállíthatták a terápiát, és más DMARD-ra vagy más adagolásra válthattak. Az ilyen betegek nem-válaszolónak minősültek, de továbbra is megfigyelés alatt maradtak.

A vizsgálatot a Roche támogatta.

A vizsgálat elsődleges végpontja a 24. héten megfigyelt ACR20 kritériumnak való megfelelés volt, másodlagos végpontok pedig az ACR 50, ill. ACR70 kritériumnak való megfelelés. Az ESR-rel mért DAS28 mutatót, valamint az EULAR javulási kritériumot, HAQ-DI, FACIT-F és SF-36 értékeket szintén megfigyelték a 24. héten.

4. Táblázat A tocilizumab RA-vizsgálatok fő jellemzőinek összefoglalása

Szerző	Beválogatási feltételek	Kezelési ágak	Követési idő	Jadad pont	Végpontok
Smolen és mtsai 2008 OPTION	N=623 -felnőtt betegek -közepesen súlyos v súlyos RA fennállás >6 hónap -elégtelen válasz MTX-re (aktív RA) -min.12 héttel a vizsgálat előtt MTX (10-25 mg/hét) -duzzadt és nyomásérzékeny ízületek száma ≥ 6 , ill. ≥ 8 -CRP > 10 mg/l vagy ESR ≥ 28 mm/óra - kizáró kritérium volt a korábbi sikertelen TNF-alfa gátló kezelés	n=205 tocilizumab 8 mg/kg + MTX n=214 tocilizumab 4 mg/kg + MTX n=204 placebo	24 hét, kiterjesztve 32 hétre	5	ACR20 ACR50, ACR70, DAS28 változás, DAS28 remisszió (<2,6), VAS, HAQ-DI, FACIT-F, SF36, EULAR javulási kritérium
Genovese és mtsai 2008 TOWARD	N=1220 - életkor ≥ 18 év -közepesen súlyos v súlyos RA fennállás ≥ 6 hónap -min.8 héttel a vizsgálat előtt DMARD -duzzadt és nyomásérzékeny ízületek száma ≥ 6 , ill. ≥ 8 -CRP > 10 mg/l vagy ESR ≥ 28 mm/óra - kizáró kritérium volt a korábbi sikertelen TNF-alfa gátló kezelés vagy a megelőző sejt-depléciós kezelés	n=415 placebo + DMARDs n=805 tocilizumab 8 mg/kg + DMARD	24 hét	5	ACR20 , ACR 50,70, DAS28 csökkenés, EULAR, FACIT-F, SF36, HAQ-DI
Nishimoto és mtsai 2007	N=306 -20 év fölött -RA fennállás ≥ 6 hónap és < 5 év -elégtelen válasz legalább 1 DMARD-ra vagy immunszuppresszáns kezelésre -duzzadt és fájdalmas ízületek száma ≥ 6 (48, ill. 46 ízületből) -CRP ≥ 20 mg/l ESR ≥ 30 mm/óra	n=158 tocilizumab 8 mg/kg n=148 hagyományos DMARDs	52 hét	5	Van der Heijde's által módosított Sharp módszer , ACR20, ACR50, ACR70, DAS28 érték

Szerző	Beválogatási feltételek	Kezelési ágak	Követési idő	Jadad pont	Végpontok
Maini és mtsai 2006 *	N=359 -aktív RA, elégtelen reagálás min. 6 hónapos MTX-re (10-25 mg/hét) min. 4 héttel a vizsgálat előtt stabilizálták az MTX adagját -duzzadt és fájdalmas ízületek száma ≥ 6 (DAS28 szt) -CRP ≥ 10 mg/l és/vagy ESR ≥ 28 mm/óra, reggeli ízületi merevség ≥ 45 min.	n=53 tocilizumab 2mg/kg n=54 tocilizumab 4mg/kg n=52 tocilizumab 8mg/kg n=52 tocilizumab 2mg/kg+MTX n=49 tocilizumab 4mg/kg+MTX n=50 tocilizumab 8mg/kg+MTX n=49 MTX (+tocilizumab placebo)	16 hét	5	ACR20, 16 hét után ACR50, ACR70, DAS28, HAQ, reggeli merevség hossza, ESR, EULAR javulási kritérium
Nishimoto és mtsai 2004 *	N=164 -életkor ≥ 20 év -RA betegség aktivitás előzmény ≥ 6 hónap -elégtelen válasz min. 1 DMARD-ra v immunuszuppresszáns kezelésre - fehérvérsejtszám $3,500/\text{mm}^3$ thrombocitaszám $100,00/\text{mm}^3$ -egy ezek közül: CRP ≥ 10 mg/l vagy ESR ≥ 30 mm/óra	n=53 placebo n=54 tocilizumab 4mg/kg n=55 tocilizumab 8mg/kg	12 hét	5	ACR20, 12. hét, ACR50,70, DAS28 változás, globalis ACR változás és az ACR elemeinek változása
Emery és mtsai 2008 RADIATE	N=499 -aktív RA, egy éven belül TNF-alfa gátlóra adott elégtelen válasz - életkor ≥ 18 év -RA fennállás ≥ 6 hónap -duzzadt és fájdalmas ízületek száma ≥ 6 , ill. 8 -CRP ≥ 10 mg/l vagy ESR ≥ 28 mm/óra	n=1560 placebo+MTX n=175 tocilizumab 8mg/kg+MTX n=163 tocilizumab 4mg/kg+MTX (1 beteg nem kapott kezelést)	24 hét	5	ACR20, 24. hét, ACR50,70, DAS28 változás, EULAR javulási kritérium

Szerző	Beválogatási feltételek	Kezelési ágak	Követési idő	Jadad pont	Végpontok
Lithe ABSTRACT 2008 **	N=1196 -felnőtt betegek -közepesen súlyos v súlyos RA fennállás -elégtelen válasz MTX-re (aktív RA)	Tocilizumab 8mg/kg+MTX Tocilizumab 4mg/kg+MTX Placebo+MTX	52 hét	5	Genant-féle Sharp pont AUC, HAQ-DI, ACR 20, 50, 70
Jones és mtsai 2008 Ambition**	N=570 Aktív RA, a kórelőzményben nem szerepel elégtelen terápiás válasz MTX vagy biológiai kezelésre	n=284 MTX (7,5-20mg/hét) n=286 tocilizumab 8 mg/kg	24 hét	5	ACR20, ACR 50,70, DAS28 point, HAQ-DI

* 24 hét alatti követési idő miatt kimarad a további elemzésből.

** A keresés lezárásakor (2009.február 27.) a vizsgálatról csak kongresszusi absztrakt publikáció volt elérhető, ezért a részletes leírásba és a meta-analízisbe nem került be.

5. Táblázat A kiválasztott randomizált kontrollált vizsgálatok alapadatai

	Vizsgálat	Demográfiai adatok		Vizsgálat adatai						
Tanulmány, vizsgálati ágakra bontva	betegszám vizsgálati áganként	életkor, átlag (szórás)	Nemek aránya nők aránya (%)	RA fennállása Év	Korábbi DMARDok száma	Nyomás- érzékeny ízületek száma (0-28)	Duzzadt ízületek száma (0-28)	DAS28	ESR (mm/h)	CRP (mg/l)
Smolen OPTION 2008****										
Tocilizumab 4 mg/kg + MTX	214	51,4 (12,8)	82	7,4 (7,4)	1,5 (1,4)	33,2 (15,6)*	20,0 (10,9)*	6,8 (0,9)	49,2 (26,8)	28 (34)
Tocilizumab 8 mg/kg + MTX	205	50,8 (11,8)	85	7,5 (7,3)	1,5 (1,4)	31,9 (15,5)*	19,5 (11,3)*	6,8 (0,9)	51,2 (26,6)	26 (26)
Placebo + MTX	204	50,6 (12,1)	78	7,8 (7,2)	1,7 (1,5)	32,8 (16,1)*	20,7 (11,7)*	6,8 (0,9)	49,7 (26,3)	24 (28)
Nishimoto SAMURAI 2007										
Tocilizumab 8 mg/kg	158	52,9 +- 11,6	80	2,2+-1,4	2,7	15,3	12,5	6,5+-0,8	70,8	47
Placebo + MTX	148	53,1+/-12,5	82	2,4+-1,3	2,8	14,4	11,9	6,4+-0,9	71	49
Maini 2006**										
Tocilizumab 4 mg/kg + MTX	49	50,2	76	7,82	n.k.	13	11	6,34	40	31
Tocilizumab 8 mg/kg + MTX	50	50,1	78	10,62	n.k.	15	11	6,47	39	24
Tocilizumab 4 mg/kg (monoterápia)	54	49,3	76	9,79	n.k.	15	11	6,55	41	19
Tocilizumab 8 mg/kg (monoterápia)	52	50,1	73	9,21	n.k.	15	12	6,43	39	22
Placebo + MTX	49	50,9	78	11,24	n.k.	16	12	6,75	43	32
Nishimoto 2004**										
Tocilizumab 4 mg/kg + MTX	54	53,5	74	7,3	4	19,1	16,0	n.k.	71,2	47
Tocilizumab 8 mg/kg + MTX	55	56,0	84	8,3	5	17,8	13,6	n.k.	67,4	45
Placebo + MTX	53	53,0	74	8,4	5	18,2	14,1	n.k.	68,7	55
Emery RADIATE 2008										

	Vizsgálat	Demográfiai adatok		Vizsgálat adatai						
Tanulmány, vizsgálati ágakra bontva	betegszám vizsgálati áganként	életkor, átlag (szórás)	Nemek aránya nők aránya (%)	RA fennállása Év	Korábbi DMARDok száma	Nyomás- érzékeny ízületek száma (0-28)	Duzzadt ízületek száma (0-28)	DAS28	ESR (mm/h)	CRP (mg/l)
Tocilizumab 4 mg/kg + MTX	163	50,9 (12,5)	81	11,0 (8,5)	2,0 (1,6)	31,3 (15,1)*	19,5 (10,4)*	6,78 (0,97)	51,3 (28,3)	31,1 (36,1)
Tocilizumab 8 mg/kg + MTX	175	53,9 (12,7)	84	12,6 (9,3)	1,9 (1,7)	31,7 (15,4)*	18,9 (10,9)*	6,79 (0,93)	49,1 (27,9)	28,0 (33,7)
Placebo + MTX	160	53,4 (13,3)	79	11,4 (9,2)	2,1 (1,6)	30,4 (16,8)*	18,9 (11,1)*	6,80 (1,06)	54,6 (32,7)	37,1 (4,12)
Genovese és mtsai 2008										
Tocilizumab 8mg/kg+DMARD	805	53 (13)	81	9,8 (8,8)	1,6 (1,6)**	30,1 (16)*	19,7 (11,6)*	6,7 (1,0)	48,2 (27,5)	26 (32)
Placebo+DMARD	415	54 (13)	84	9,8 (9,1)	1,6 (1,6)**	29,1 (14,8)*	18,7 (10,8)*	6,6 (1,0)	49,2 (28,3)	26 (47)

* 0-46, ill. 0-48 ízület figyelembe vételével

** 24 hét alatti követési idő miatt kimarad a további elemzésből.

*** korábbi DMARD v TNF-alfa-gátló száma: átlag (szórás)

****az OPTION tanulmányban a megelőző TNF-alfa kezelésben részesülők aránya a 3 terápiás ágon 10%, 5%, 9% volt

5.2.4 Klinikai hatásosság találatainak beválogatása – komparátorok

5.2.4.1 Beválogatott vizsgálatok – Abatacept

Az abatacept vizsgálatok keresése 36 találatot eredményezett. Ezek közül 6 találat volt önálló RCT, amelyekből a Moreland 2002 vizsgálatot kizártuk, mert egy pilot study (próbavizsgálat) volt. Elemzésünkben 5 vizsgálatot foglalkozunk: Kremer 2003⁸¹, Genovese 2005 – ATTAİN vizsgálat⁵⁶, Kremer 2006 – AIM vizsgálat⁸², Weinblatt 2006 – ASSURE vizsgálat¹⁴³ valamint Schiff et al 2008 – ATTEST¹¹⁹. Az AIM, ATTAİN és Kremer 2003 vizsgálatok életminőség eredményeit külön tanulmányban publikálták, ezek rendre: Russell 2007¹¹⁵, Westhovens 2006¹⁴⁹ és Emery 2006⁴⁵. A Kremer 2003 vizsgálat egy éves eredményeit külön tanulmányban⁸¹ közzétették a szerzők.

Az 5 RCT közül, csak az ATTAİN vizsgálatban követtek olyan RA betegeket, akik esetében legalább egy TNF-alfa gátló kezelés nem volt kellően hatásos. A Kremer 2003, és az AIM vizsgálatokban olyan betegeket követtek, akiknél valamely nem biológiai DMARD volt hatástalan. Az ASSURE vizsgálatban, olyan betegeket követtek, akiknél valamely biológiai vagy nem biológiai DMARD kezelés mellett a betegség aktív volt. Ez a vizsgálat elsődlegesen a biztonsági végpontokat vizsgálta. A Weinblatt 2007 vizsgálatban az abatacept és etanercept kombinációt vizsgálták, ezért ezzel a vizsgálattal részletesen nem foglalkozunk jelen tanulmányban.

Az ATTEST vizsgálatban a methotrexat kezelés után is aktív RA betegeknél hasonlították az MTX elégtelenség utáni abatacept vagy infliximab kezelés hatásosságát, placebohoz hasonlítva.

5.2.4.2 Beválogatott vizsgálatok - Rituximab

A rituximab vizsgálatok keresése 18 találatot hozott. Ezek közül 3 találat volt önálló RCT: Edwards 2004⁴¹, Emery 2006 – DANCER vizsgálat⁴³ és Cohen 2006 – REFLEX vizsgálat³⁵.

A fázis II.a Edwards 2004 vizsgálat célja a methotrexat kezelés mellett aktív RA betegeknél a rituximab hatásosságának összehasonlítása volt, mono- és DMARD-dal kombinált terápiát egyaránt alkalmazva. Emery 2006-os DANCER vizsgálata 465 beteg bevonásával zajló

randomizált, kettős-vak, kontrollált fázis II.b, több-centrumos vizsgálat volt. A vizsgálat célja a DMARD-okra, beleértve a biológia terápiákat is, nem reagáló RA betegek között a rituximab-methotrexat-prednisolon kombináció hatásosságának értékelése volt. A REFLEX vizsgálat célja a rituximab hatásosságának értékelése olyan betegeknél, akiknek a betegsége nem reagál TNF-alfa gátló kezelésre (adalimumab, etanercept, infliximab), összesen 520 beteg bevonásával.

A beválogatott RCT-k beválogatási kritériumait és főbb jellemzőit táblázatban foglaltuk össze (38. Táblázat).

5.2.4.3 Beválogatott vizsgálatok – TNF-alfa gátlók (infliximab, etanercept, adalimumab)

29 RCT^{18, 19, 22, 36, 39, 40, 42 51, 67, 68, 71, 85, 89, 90, 99-101, 111, 114, 125 130, 133, 134, 142, 144-146, 150} szerepelt Chen és kollégáinak³¹ tanulmányában (NICE értékelés), ezek a 2005. februárig publikált vizsgálatok.

A 2005. február 2. és 2009. február 27. között elvégzett keresésünk összesen 228 találatot eredményezett, 95 találatot infliximab, 91 találatot etanercept és 42 találatot adalimumab esetében. Ezek közül 11 találat^{6, 22, 36, 46, 59, 66, 98, 119, 131, 136, 150} volt RCT (ezek közül az ATTEST vizsgálat az abatacept fejezetnél (5.2.4.1 fejezet) már bemutatásra került, így azt nem számítjuk most új találatként), amelyek a 3 hatóanyag valamelyikét vizsgálták RA indikációban. A 10 találatból 3 RCT – Breedveld 2006²², Combe 2006³⁶, Westhovens 2006¹⁵⁰ – absztrakt formátumú publikációként már szerepelt Chen és kollégáinak tanulmányában, ezért keresésünk 7 új RCT-t^{6, 46, 59, 98, 119, 131, 136} eredményezett.

A teljes keresésnek megfelelő 36 találat közül tehát összesen 12 vizsgálatot vontunk be az elemzésünkbe, 24 RCT-t kizártunk, mert nem felelt meg a beválogatási feltételeinknek. A publikált RCT-ket, valamint a beválogatás és a kizárás okait a mellékletben mutatjuk be. (10.10 melléklet).

Az adalimumab vizsgálatok közül a fent bemutatott stratégia alapján 6 RCT-t találtunk, ezek közül 5 vizsgálat elrendezése felel meg a meta-analízisben megjelenő kezelési ágaknak: Furst 2003 – STAR vizsgálat⁵¹, Keystone 2004⁶⁸, Weinblatt 2003 – ARMADA¹⁴⁵, van de Putte 2004¹³⁰ valamint a Miyasaka 2008⁹⁸ vizsgálat. A 6 RCT között két monoterápiát vizsgáló

tanulmány volt,^{133, 134} ezek közül a 12 hetes követési időt alkalmazó vizsgálatot¹³³ kihagyjuk a további elemzésből.

Az etanercept RCT-k közül hármát, a Weinblatt 1999¹⁴⁴ és az Emery 2008 - COMET⁴⁶ és Moreland 1999¹⁰¹ vizsgálatot vonunk be ebbe a további elemzésbe. Két vizsgálatban^{100, 101} az etanercept monoterápiát vizsgálták, ezek közül a 12 hetes követési idővel rendelkező vizsgálatot¹⁰⁰ nem válogatjuk be a továbbiakban elemzendő vizsgálatok közé.

Az 5, keresésünknek megfelelő infliximab RCT-ből 4-et vonunk be a további elemzésbe: Maini 1998⁸⁹, Maini 1999 - ATTRACT vizsgálat⁸⁹, és Westhovens 2006 – START vizsgálat¹⁵⁰, valamint az abataceptnél már bemutatott Schiff 2008¹¹⁹ vizsgálat. A Taylor 2004 vizsgálat¹³⁰ azonban nem kerül be a továbbiakban elemzésre kerülő vizsgálatok közé, alacsony betegszáma miatt, továbbá mert a vizsgálatban 5 mg/kg adagolás szerepelt.

A 12 beválogatott vizsgálatban a TNF-alfa gátlók különböző adagolása szerepelt. A vizsgálatokból azokat a vizsgálati ágakat vontuk be az elemzésbe, ahol az infliximab 3 mg/kg adagolásban (nyolchetente), az etanercept 2x25 mg-os adagolásban, az adalimumab pedig kéthetente 40 mg-os adagolásban szerepelt.

A vizsgálatok fő jellemzőit TNF-alfa gátlónként csoportosítva táblázatban foglaltuk össze. (39. Táblázat, 40. Táblázat, 41. Táblázat)

5.2.5 A biológiai terápiák eredményeinek meta-analízise

5.2.5.1 Biológiai kezelés hatásossága placebohoz hasonlítva

Meta-analízisünkben a Magyarországon forgalomban lévő biológiai szerek klinikai hatásosságát és biztonságosságát értékeltük.

A klinikai hatásosság értékelésekor kétféleképpen kezelhetjük a különböző időpontban értékelt végpontokat. Együtt értékelhetjük a különböző időpontban mért eredményeket és a következtetések megfogalmazásakor a heterogenitástól is függően figyelembe vesszük. A másik lehetőség, hogy csak közel azonos időtávon értékelt eredményeket kombinálunk, biztosítva ezzel, hogy egyforma végpontokat kombináljunk. Ez utóbbi megközelítésnek a hátránya, hogy a vizsgálatok eltérő időtávja miatt kevesebb beteg eredményeit tudjuk kombinálni. Meta-analízisünkben a második megközelítést választottuk, és a klinikai

hatásosság értékelésekor a legalább 24 hetes követési idővel rendelkező vizsgálatokat hasonlítottuk össze.

A beválogatott vizsgálatokat három csoportra osztva hasonlítottuk össze egymással. (6. Táblázat)

6. Táblázat: A meta-analízisben az indikációnak és az adagolási módnak megfelelően elvégzett összehasonlításokba beválogatott vizsgálatok

Abatacept 10 mg/kg	Adalimumab 40 mg kéthetente	Etanercept 2x25 mg kéthetente	Infliximab 3 mg/kg nyolchetente	Rituximab 2x1000 mg	Tocilizumab 8 mg/kg (és 4 mg/kg)
Biológiai + DMARD terápia, követési idő legalább 24 hét, hagyományos DMARD elégtelenség után					
Kremer 2003	Furst 2003 STAR	Weinblatt 1999	Maini 1998	Edwards 2004	Smolen 2008
Kremer 2006 AIM	Keystone 2004	Emery 2008 COMET	Maini 1999	Emery 2006 DANCER	Genovese 2008
Weinblatt 2006 ASSURE	Weinblatt 2003		Westhovens 2006		
Schiff 2008 ATTEST			(Schiff 2008 ATTEST)		
Biológiai monoterápia, követési idő legalább 24 hét, hagyományos DMARD elégtelenség után					
	Van de Putte 2004 *	Moreland 1999		Edwards 2004 *	Nishimoto 2007
	Miyasaka 2008 CHANGE *				
Biológiai + DMARD terápia, legalább 24 hetes követési idő, TNF-alfa gátló elégtelenség után					
Genovese 2005 ATTAIN				Cohen 2006 REFLEX	Emery 2008 RADIATE

* EMEA alkalmazási előíratban a monoterápia nem szerepel, de az RCT-ben megjelenik ez a kezelési ág is, így bevontuk a meta-analízisbe

Az eredményeket a fenti táblázat alapján 3 elemzési ágon részletezzük a továbbiakban.

A tolerálhatósági és biztonsági végpontok elemzését azonban biológiai szerenként közöljük, együtt kezelve a különböző vizsgálati ágakban szereplő vizsgálatokat.

A DMARD utáni DMARD+biológiai kombinált terápiát tartalmazó kezelési ág beválogatott vizsgálataiban összesen 6 483 beteg adatait elemeztük, a DMARD utáni monoterápiát alkalmazó vizsgálatokban összesen 941 beteg adatait, míg a TNF-alfa gátló elégtelenség után biológiai (+MTX) terápiát alkalmazó vizsgálatokban összesen 1 533 beteg adatait vizsgáltuk.

A DMARD elégtelenség utáni kombinációs biológiai kezelés esetében az ACR20, 50 és 70 kritériumok szerint reagáló betegek aránya az etanerceptet kivéve mindegyik biológiai terápia esetében szignifikánsan magasabb, mint placebo kezelés mellett. A hatás etanercept esetében is kedvezőbb. A DAS28<2,6 remissziót teljesítő betegek aránya mindegyik vizsgált terápia esetében szignifikánsan magasabb, mint a placebo ágon kezelt betegeké. A különböző végpontok szerint a metaanalízis eredményeinek összefoglalása a 10.12 mellékletben található. (ACR20 végpont - 47. Táblázat, ACR50 végpont - 48. Táblázat, ACR70 végpont - 49. Táblázat, DAS28 \leq 2,6 végpont - 50. Táblázat)

A DMARD elégtelenség utáni monoterápia esetében az ACR20, 50 kritériumoknak megfelelő betegek aránya minden esetben magasabb, mint a placebot kapó betegeké, az ACR70 kritérium esetén egy kivételt találtunk; a rituximab esetén is hatásosabbnak bizonyul a biológiai terápia, de ez a különbség nem szignifikáns. A különböző végpontok szerint a metaanalízis eredményeinek összefoglalása a 10.12 mellékletben található. (ACR20 végpont - 51. Táblázat, ACR50 végpont - 52. Táblázat, ACR70 végpont - 53. Táblázat)

A TNF-alfa gátló elégtelenség utáni biológiai terápia értékelésekor az ACR20, 50 kritériumoknak megfelelő betegek aránya minden esetben magasabb, mint a placebót kapó betegeké, az ACR70 kritérium esetén egy kivételt találtunk; a tocilizumab 4mg/kg-os adagolása esetén is hatásosabbnak bizonyul a biológiai terápia, de ez a különbség nem szignifikáns. A különböző végpontok szerint a metaanalízis eredményeinek összefoglalása a 10.12 mellékletben található. (ACR20 végpont - 54. Táblázat, ACR50 végpont - 55. Táblázat, ACR70 végpont - 56. Táblázat, DAS28<2,6 - 57. Táblázat)

A 6 biológiai terápia egyes végpontokra vonatkozó relatív hasznainak (RR) és relatív különbségeinek (RD) értékét és a hozzájuk tartozó konfidenciaintervallumokat táblázatban foglaltuk össze, biológiai terápiánként, az egyes vizsgálati ágakat külön szerepeltetve (7.

Táblázat és a 10.12 mellékletben szereplő táblázatok: adalimumab - 42. Táblázat, abatacept - 43. Táblázat, etanercept - 44. Táblázat, infliximab - 45. Táblázat, rituximab - 46. Táblázat).

A heterogenitás a végpontok többségénél jelentős volt, ezért véletlen hatású modellt használtunk az eredmények számításakor.

7. Táblázat: A tocilizumab vizsgálatok metaanalízisének eredményei, legalább 24 hetes követési idővel

Végpont	Bevont vizsgálatok	Bevont betegek száma	Statisztika	Hatás* (95% KI)
Tocilizumab 4mg/kg +DMARD, DMARD elégtelenség után, min. 24 hetes követési idővel				
ACR20 válasz aránya	1 ¹²¹	417	RR (M-H, véletlen)	1.81 [1.38, 2.37]
ACR50 válasz aránya	1 ¹²¹	417	RR (M-H, véletlen)	2.92 [1.88, 4.54]
ACR70 válasz aránya	1 ¹²¹	417	RR (M-H, véletlen)	6.23 [2.21, 17.53]
DAS28<2,6 remisszió aránya	1 ¹²¹	277	RR (M-H, állandó)	16.29 [2.22, 19.40]
ACR20 válasz aránya	1 ¹²¹	417	RD (M-H, véletlen)	0.21 [0.12, 0.30]
ACR50 válasz aránya	1 ¹²¹	417	RD (M-H, véletlen)	0.21 [0.13, 0.28]
ACR70 válasz aránya	1 ¹²¹	417	RD (M-H, véletlen)	0.10 [0.05, 0.15]
DAS28<2,6 remisszió aránya	1 ¹²¹	277	RD (M-H, állandó)	0.13 [0.07, 0.18]
Tocilizumab 8mg/kg +MTX, DMARD elégtelenség után, min. 24 hetes követési idővel				
ACR20 válasz aránya	2 ^{58, 121}	1629	RR (M-H, véletlen)	2.36 [2.04, 2.73]
ACR50 válasz aránya	2 ^{58, 121}	1629	RR (M-H, véletlen)	4.19 [3.25, 5.41]
ACR70 válasz aránya	2 ^{58, 121}	1629	RR (M-H, véletlen)	8.08 [4.91, 13.29]
DAS28<2,6 remisszió aránya	1 ¹²¹	292	RR (M-H, állandó)	33.26 [4.65, 37.76]
ACR20 válasz aránya	2 ^{58, 121}	1629	RD (M-H, véletlen)	0.35 [0.30, 0.40]
ACR50 válasz aránya	2 ^{58, 121}	1629	RD (M-H, véletlen)	0.30 [0.26, 0.34]
ACR70 válasz aránya	2 ^{58, 121}	1629	RD (M-H, véletlen)	0.19 [0.16, 0.21]
DAS28<2,6 remisszió aránya	1 ¹²¹	292	RD (M-H, állandó)	0.27 [0.20, 0.34]
Tocilizumab 8mg/kg monoterápia, DMARD elégtelenség után, min. 24 hetes követési idővel				
ACR20 válasz aránya	1 ¹⁰⁴	302	RR (M-H, Állandó)	2.30 [1.80, 2.93]
ACR50 válasz aránya	1 ¹⁰⁴	302	RR (M-H, Állandó)	4.86 [3.14, 7.51]
ACR70 válasz aránya	1 ¹⁰⁴	302	RR (M-H, Állandó)	7.08 [3.67, 13.66]
CR20 válasz aránya	1 ¹⁰⁴	302	RD (M-H, Állandó)	0.44 [0.34, 0.54]
aACR50 válasz aránya	1 ¹⁰⁴	302	RD (M-H, Állandó)	0.51 [0.41, 0.60]
ACR70 válasz aránya	1 ¹⁰⁴	302	RD (M-H, Állandó)	0.38 [0.29, 0.46]
Tocilizumab 4mg/kg+DMARD, TNF-alfa gátló elégtelenség után, min. 24 hetes követési idővel				
ACR20 válasz aránya	1 ⁴⁷	317	RR (M-H, Állandó)	3.04 [1.81, 5.12]
ACR50 válasz aránya	1 ⁴⁷	317	RR (M-H, Állandó)	4.47 [1.90, 10.53]
ACR70 válasz aránya	1 ⁴⁷	317	RR (M-H, Állandó)	3.97 [0.86, 18.43]
DAS28<2,6 remisszió aránya	1 ⁴⁷	317	RR (M-H, Állandó)	3.97 [1.14, 13.82]
ACR20 válasz aránya	1 ⁴⁷	317	RD (M-H, Állandó)	0.21 [0.12, 0.29]

Végpont	Bevont vizsgálatok	Bevont betegek száma	Statisztika	Hatás* (95% KI)
ACR50 válasz aránya	1 ⁴⁷	317	RD (M-H, Állandó)	0.13 [0.07, 0.20]
ACR70 válasz aránya	1 ⁴⁷	317	RD (M-H, Állandó)	0.04 [-0.00, 0.08]
DAS28<2,6 remisszió aránya	1 ⁴⁷	317	RD (M-H, Állandó)	0.06 [0.01, 0.10]
Tocilizumab 8mg/kg+DMARD, TNF-alfa gátló elégtelenség után, min. 24 hetes követési idővel				
ACR20 válasz aránya	1 ⁴⁷	328	RR (M-H, Állandó)	4.94 [3.03, 8.05]
ACR50 válasz aránya	1 ⁴⁷	328	RR (M-H, Állandó)	7.59 [3.34, 17.23]
ACR70 válasz aránya	1 ⁴⁷	328	RR (M-H, Állandó)	9.76 [2.33, 40.95]
DAS28<2,6 remisszió aránya	1 ⁴⁷	328	RR (M-H, Állandó)	15.80 [5.03, 49.60]
ACR20 válasz aránya	1 ⁴⁷	328	RD (M-H, Állandó)	0.40 [0.31, 0.49]
ACR50 válasz aránya	1 ⁴⁷	328	RD (M-H, Állandó)	0.25 [0.18, 0.32]
ACR70 válasz aránya	1 ⁴⁷	328	RD (M-H, Állandó)	0.11 [0.06, 0.16]
DAS28<2,6 remisszió aránya	1 ⁴⁷	328	RD (M-H, Állandó)	0.28 [0.21, 0.35]
Tocilizumab 4mg/kg biztonsági és tolerálhatósági végpontok, min. 24 hetes követési idővel				
Összes visszavonás	2 ^{47, 121}	741	RR (M-H, véletlen)	1.22 [0.49, 3.02]
Nem-kívánt események miatti visszavonás	2 ^{47, 121}	756	RR (M-H, állandó)	1.62 [0.85, 3.07]
Nem kívánt események gyakorisága	2 ^{47, 121}	741	RR (M-H, véletlen)	1.09 [1.01, 1.18]
Súlyos nem-kívánt események gyakorisága	2 ^{47, 121}	753	RR (M-H, véletlen)	0.78 [0.46, 1.30]
Súlyos fertőzések gyakorisága	2 ^{47, 121}	741	RR (M-H, véletlen)	0.83 [0.27, 2.51]
Tocilizumab 8 mg/kg biztonsági és tolerálhatósági végpontok, min. 24 hetes követési idővel				
Összes visszavonás	4 ^{47, 104, 121}	2270	RR (M-H, véletlen)	0.87 [0.58, 1.30]
Nem-kívánt események miatti visszavonás	4 ^{47, 104, 121}	2270	RR (M-H, állandó)	1.55 [0.95, 2.54]
Nem kívánt események gyakorisága	4 ^{47, 104, 121}	2270	RR (M-H, véletlen)	1.11 [1.04, 1.18]
Súlyos nem-kívánt események gyakorisága	4 ^{47, 104, 121}	2270	RR (M-H, véletlen)	1.12 [0.73, 1.71]
Súlyos fertőzések gyakorisága	4 ^{47, 104, 121}	2270	RR (M-H, véletlen)	1.55 [0.95, 2.54]

* A hatás mindig az alkalmazott statisztikának megfelelően értelmezhető. RR: relatív arány, a biológiai kezelés placebóhoz viszonyított relatív hatásossága. RD: arány különbség, a biológiai kezelés és a placebo hatásossága közötti abszolút különbség nagysága

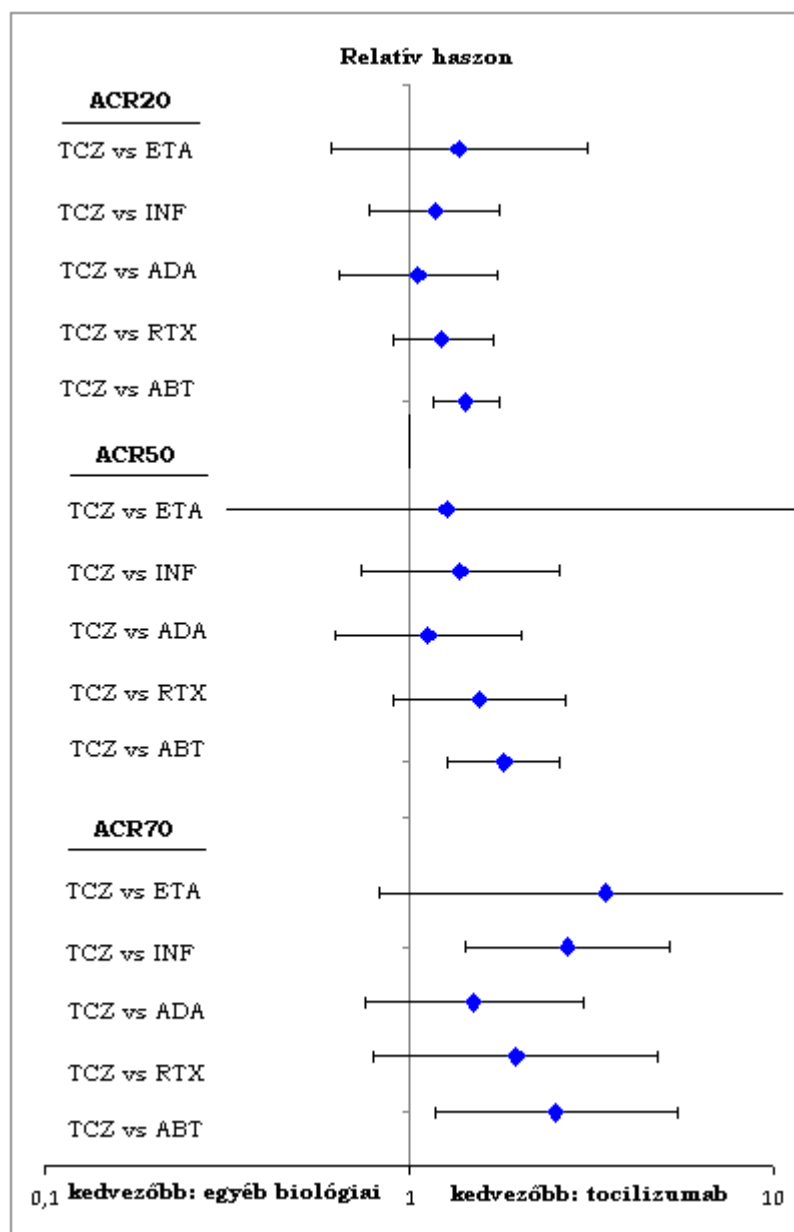
5.2.5.2 *Biológiai kezelések hatásosságának indirekt összehasonlítása*

Elvégeztük a TNF-alfa gátló kezelések indirekt összehasonlítását Bucher és munkatársainak módszere szerint ³⁰. Az indirekt összehasonlítást is – a korábbiaknak megfelelően – három vizsgálati ág szerint végeztük el.

- **DMARD elégtelenség utáni DMARD+biológiai kombinált terápia**

8 mg/kg-os tocilizumab-terápia metaanalízis eredményeit hasonlítva a többi terápiával azt kapjuk eredményül a DMARD+biológiai kombinált terápia ágon, hogy az ACR kritériumoknak való megfelelésből számolt relatív kockázatok szerint a tocilizumab terápia hatásosabb, de ez a hatásosság az esetek többségében nem szignifikáns. Szignifikáns különbség adódott mindhárom ACR végpont esetén az abatacepthez képest, valamint ACR70 esetén infliximabhoz képest. (2. ábra)

2. ábra: ACR válaszok aránya szerinti indirekt összehasonlítás kombinált terápiában, elégtelen DMARD kezelés után (tocilizumab 8 mg/kg)

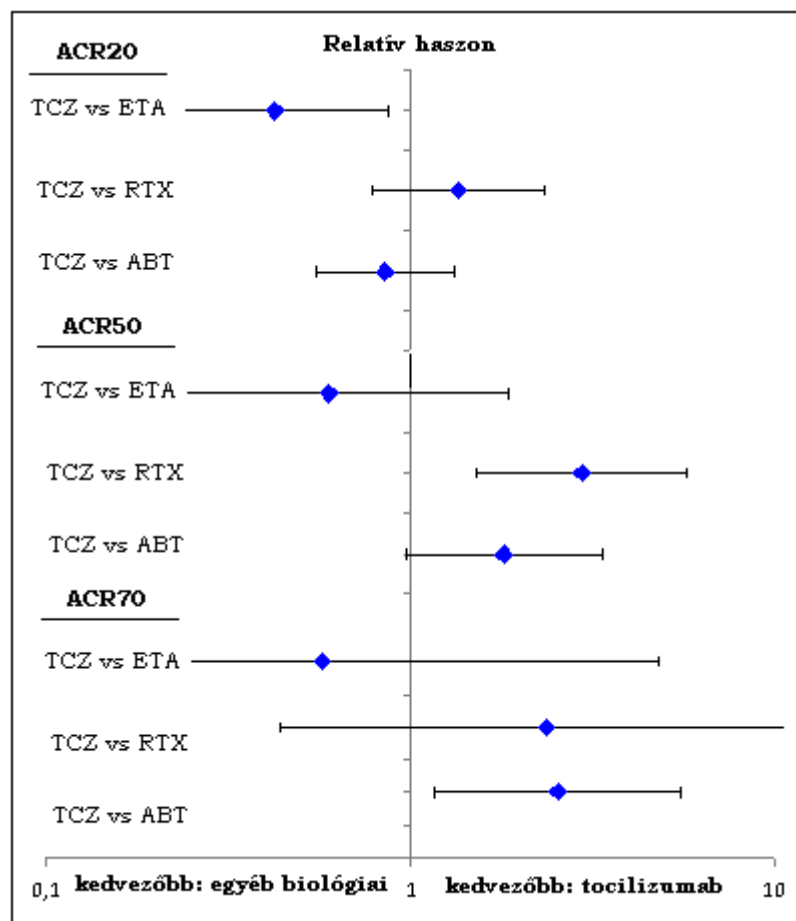


Az indirekt összehasonlításunkban a tocilizumabhoz hasonlítottuk a többi biológiai kezelést. Az összehasonlításban első helyen szereplő tocilizumab szerepel a számlálóban. Tehát a relatív haszon 1-nél nagyobb értékei az első helyen szereplő hatóanyag kedvezőbb hatását jelentik. A vízszintes vonalak jelölik a 95%-os konfidencia intervallumot, a rombuszok pedig a relatív arány értékét. (ADA – adalimumab, ETA – etanercept, INF – infliximab, TCZ – tocilizumab, RTX – rituximab, ABT – abatacept)

- **DMARD elégtelenség utáni biológiai monoterápia**

A DMARD-elégtelenség utáni biológiai monoterápiát alkalmazó vizsgálatok indirekt összehasonlítás eredményei változó eredményt hoztak. Tocilizumabhoz (8 mg/kg) képest szignifikánsan hatásosabbnak bizonyult az ACR20 kritériumnak való megfelelés alapján az etanercept, míg a tocilizumab szignifikánsan hatásosabbnak bizonyult ACR50 alapján a rituximabnál, míg ACR70 alapján az abatacepttel kezelt betegeknél. A többi esetben nem szignifikáns a terápiák egymással szembeni relatív haszna. (3. ábra)

3. ábra: ACR válaszok aránya szerinti indirekt összehasonlítás monoterápiában, elégtelen DMARD kezelés után (tocilizumab 8 mg/kg)

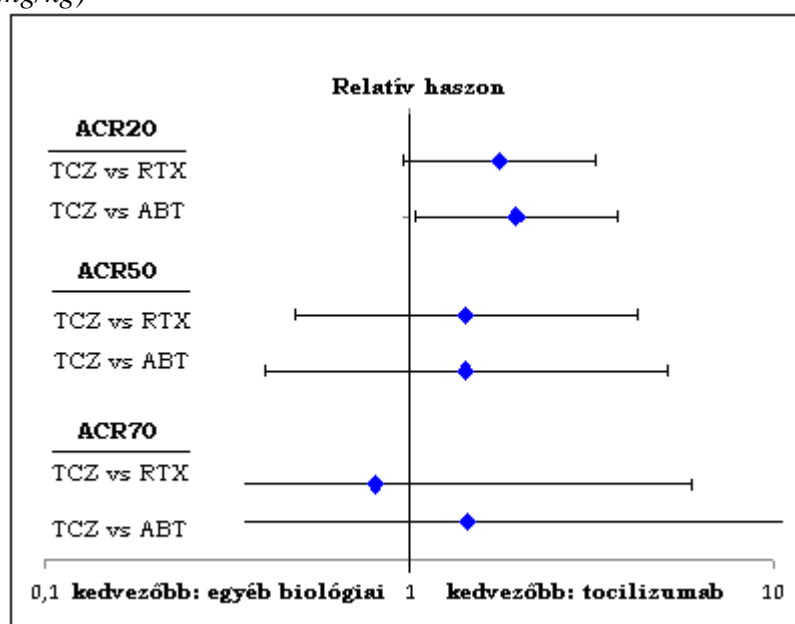


A részletes ábra magyarázatot lásd a fenti ábránál (2. ábra).

- **TNF-alfa gátlóra adott elégtelen válasz utáni biológiai terápia**

A TNF-alfa gátlókra adott elégtelen válasz után vizsgálva az egyes terápiák egymáshoz való hatásosságát, ACR20 végpont szerint a 8 mg/kg tocilizumab szignifikánsan jobb eredményt mutat, mint az abatacept, a többi összehasonlítás szerint nem kapunk szignifikáns különbséget (4. ábra). (A 4mg/kg-os tocilizumabhoz hasonlítva egyik végpontban sem nem találtunk szignifikáns különbséget)

4. ábra: ACR válaszok aránya szerinti indirekt összehasonlítás TNF-alfa gátló után (tocilizumab 8 mg/kg)

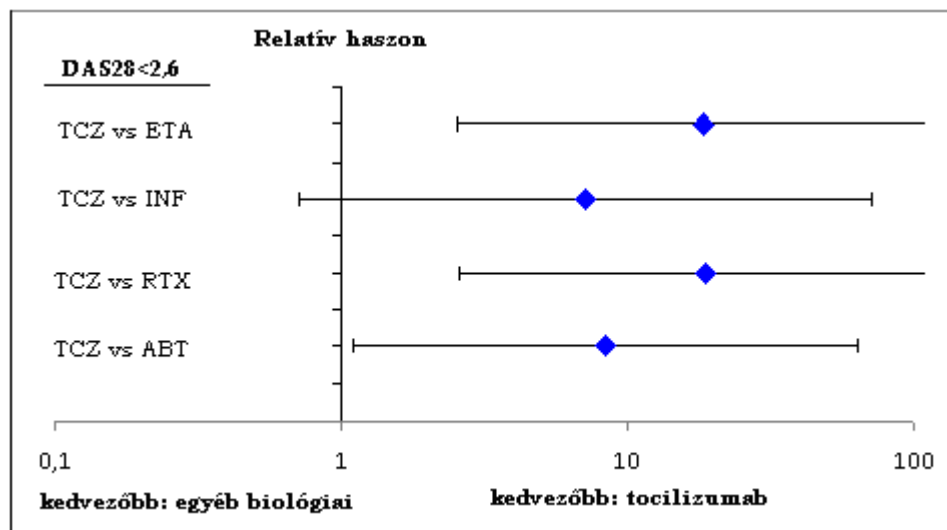


A részletes ábra magyarázatot lásd a fenti ábránál (2. ábra).

- **A DAS28<2,6 betegségremisszió szerinti hatásosság vizsgálata**

A DAS28 szerint számított betegségremisszió (DAS28<2,6) alapján a tocilizumab 8 mg/kg-os terápiája szignifikánsan jobbnak bizonyult az etanercept, rituximab és abatacept terápiáknál, a DMARD elégtelenség utáni biológiai+DMARD vizsgálati ágon.

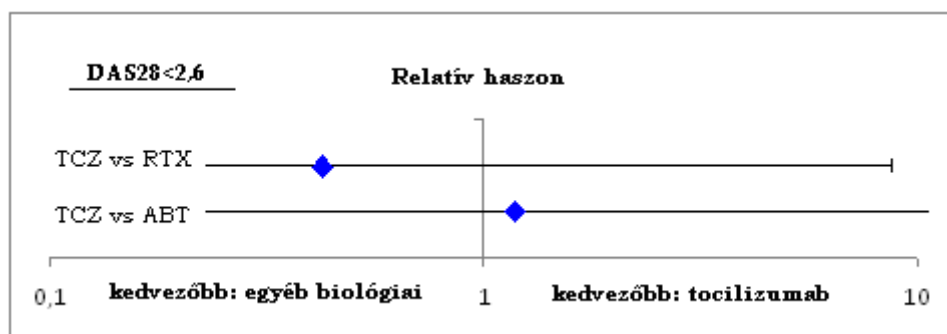
5. ábra A DAS28<2,6 betegségremisszió szerinti indirekt összehasonlítás, DMARD elégtelenség után adott biológiai szer+DMARD terápiában (tocilizumab 8 mg/kg)



A részletes ábra magyarázatot lásd a fenti ábránál (2. ábra).

TNF-alfa gátlóra adott elégtelen választ követően adott biológiai+DMARD terápia esetén azonban nem találtunk szignifikáns különbséget a biológiai szerek hatásosságában.

6. ábra A DAS28<2,6 betegségremisszió szerinti indirekt összehasonlítás, TNF-alfa gátló elégtelenség után adott biológiai szer+DMARD terápiában (tocilizumab 8 mg/kg)



A részletes ábra magyarázatot lásd a fenti ábránál (2. ábra).

5.2.5.3 A biológiai kezelések biztonsági és tolerálhatósági végpontjainak értékelése

A biztonsági végpontok esetében az összes beválogatott vizsgálatot bevontuk az értékelésbe, függetlenül attól, hogy milyen indikációban vizsgálta a biológiai kezelést. Minden vizsgálatból csak azokat a vizsgálati ágakat vontuk be az elemzésbe, ahol az alkalmazási előiratokban szereplő adagolás szerint kapták a betegek a biológiai kezeléseket. 22 vizsgálatból 10 516 beteg adatait elemeztük. Nem minden végpont esetében közöltek a

publikációkban a metaanalízisben felhasználható formában biztonsági eredményeket, ezért az értékelt vizsgálatok és betegek száma végpontonként eltérő. A heterogenitás a végpontoknál jelentős volt, ezért a 'Nem-kívánt események miatti visszavonása' kivételével a biztonsági és tolerálhatósági végpontok esetében véletlen hatású modellt használtunk az eredmények számításakor. Az egyes biológiai szerek vizsgálataihoz tartozó relatív kockázatok és különbségek eredményeit az itt szereplő 7. Táblázat és a 10.12 mellékletben található táblázatok tartalmazzák (adalimumab - 42. Táblázat, abatacept - 43. Táblázat, etanercept - 44. Táblázat, infliximab - 45. Táblázat, rituximab - 46. Táblázat)

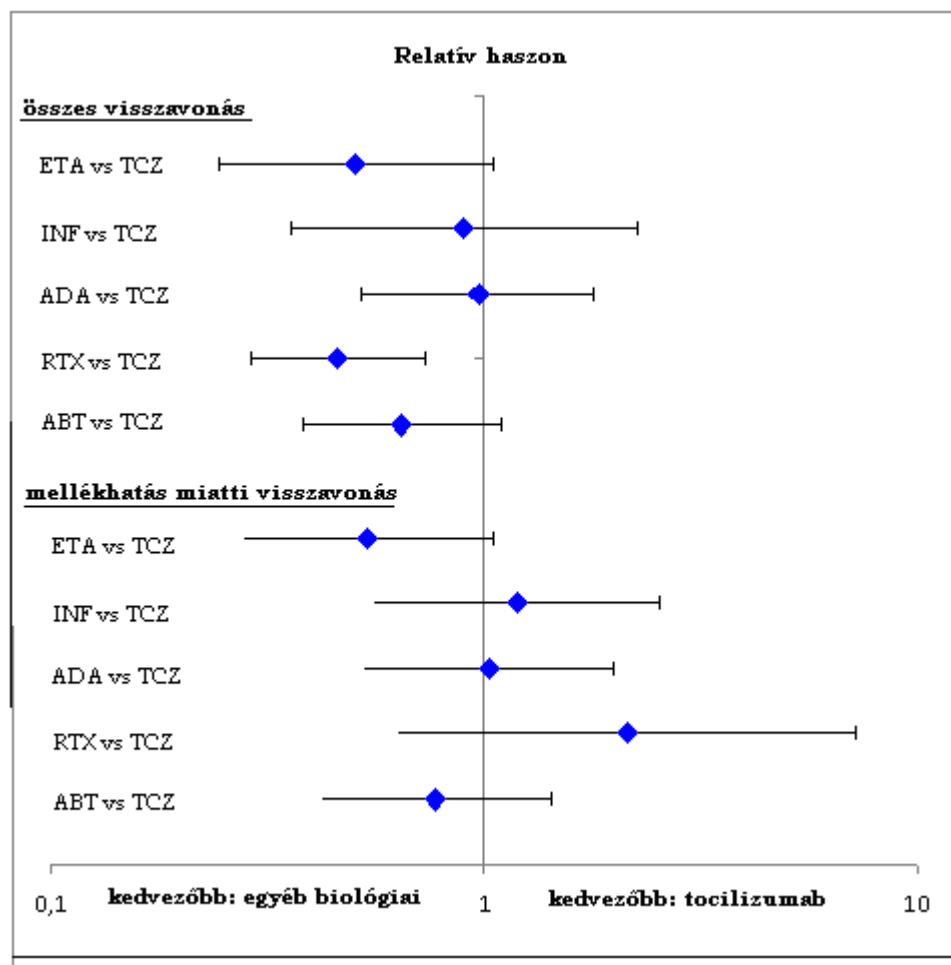
A metaanalízis elvégzésével azt kaptuk, hogy az összes visszavonás végpontban az etanercept, abatacept és rituximab eredményei bizonyultak szignifikánsan alacsonyabbnak a placebo ághoz képest (a visszavonás aránya alacsonyabb aktív kezelés mellett mint placebo kezelés mellett, ennek oka, hogy ez tartalmazza a hatástalanság miatti visszavonást is) (58. Táblázat). A mellékhatások miatti visszavonás rituximab és a 8mg/kg-os tocilizumab-kezelés esetén volt szignifikánsan magasabb, mint a placeboval kezelt betegek esetén (65. Táblázat).

A biztonsági végpontok – súlyos nem-kívánt események és súlyos fertőzések – értékelésekor nem találtunk szignifikáns eltérést a biológiai terápiák és a placebo kezelés között. (61. Táblázat, 62. Táblázat) A nem-kívánt események gyakorisága szerint egy helyen figyelhető meg szignifikáns különbség, a 8mg/kg-os tocilizumab-terápia esetén, a placebo ág javára. (60. Táblázat)

- **Indirekt összehasonlítás**

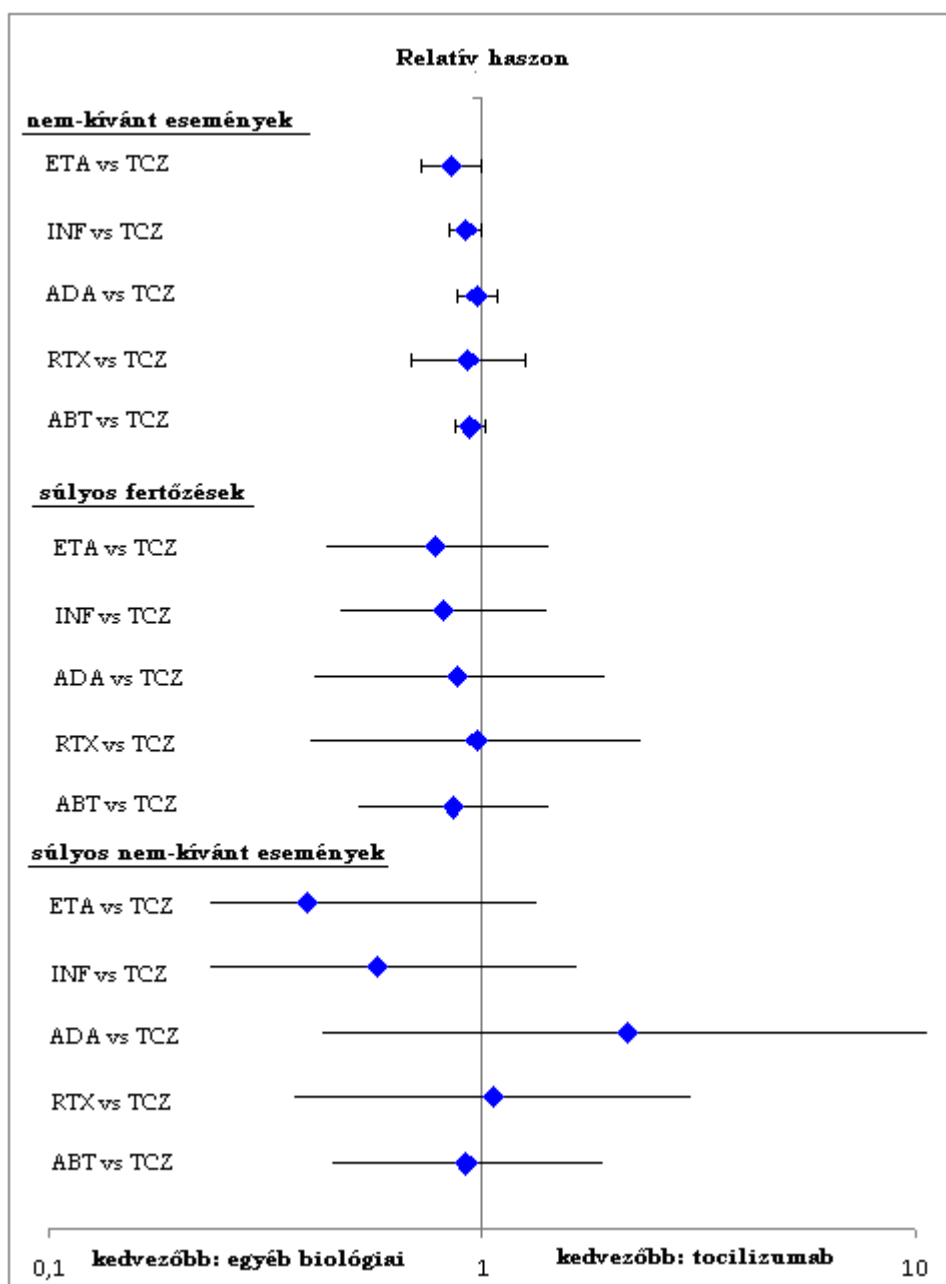
Elvégeztük a tolerálhatósági és biztonsági végpontok indirekt összehasonlítását is. Szignifikáns különbséget egy esetben találtunk, amikor az összes visszavonások eredményeit hasonlítottuk: a tocilizumab szignifikánsan kedvezőtlenebb volt, mint az abatacept.

7. ábra: Tolerálhatósági végpontok indirekt összehasonlítása



Az indirekt összehasonlításunkban a második helyen szereplő tocilizumab szerepel a nevezőben, a relatív haszon 1-nél kisebb értékei az első helyen szereplő hatóanyag kedvezőtlenebb hatását jelentik.

8. ábra: Biztonsági végpontok indirekt összehasonlítása



A részletes ábra magyarázatot lásd a fenti ábránál (7. ábra).

6 Rheumatoid arthritisben alkalmazható biológiai terápiák egészség-gazdaságtani szakirodalmának áttekintése és értékelése (Péntek Márta)

6.1 Módszer

Az egészség-gazdaságtani irodalom áttekintésével az a célunk, hogy áttekintő képet adjunk az elemzésünkben vizsgált tocilizumab és a komparátor TNF-alfa gátlók (adalimumab, etanercept és infliximab), a rituximab és abatacept kezelések költséghatékonyságáról RA-ban.

Szisztematikus irodalomkeresést végeztünk a tocilizumabra és komparátoraira a Medline és a NICE adatbázisokban 2009. február 28-ig bezárólag. TNF-alfa gátló szerekre vonatkozóan a tanulmányok keresése során Májer és munkatársainak korábbi, 2005. augusztusban lezárt szisztematikus áttekintését⁹² egészítettük ki 2009. februárig 28-ig.

A keresési stratégiát Mellékletben közöljük (10.13 melléklet)

Az újonnan regisztrált, jelen tanulmányunk tárgyát képező tocilizumab esetében a keresést kiterjesztettük az NHS (DARE, ENHS, HTA) adatbázisokra, az EULAR és az ISPOR konferencia absztraktokra is.

A következő beválogatási feltételeket használtunk:

- vizsgált populáció: rheumatoid arthritisben szenvedő betegek
- készítmények: tocilizumab, adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab, abatacept
- QALY értékelése
- növekményi költség értékelése

A beválogatott és kizárásra került közleményeket és a kizárás indokait a 10.14 Mellékletben ismertetjük.

6.2 Eredmények

6.2.1 Tocilizumab

Tocilizumab hatóanyagra nem találtunk egészség-gazdaságtani elemzést.

6.2.2 TNF-alfa gátlók

Májor 2006-os⁹² irodalmi áttekintésében (Medline) 13 tanulmány (15 citáció) szerepelt^{15-17, 23, 32-34, 64, 73, 74, 117, 118, 147, 151}.

A 2005.08-2009.02 között elvégzett keresésünkkel a Medline adatbázisban összesen 67 (adalimumab: 17, etanercept: 23, infliximab: 27) közleményt azonosítottunk, ezek egy része egyszerre több TNF-alfa-gátlót is vizsgált. 7 olyan különböző egészség-gazdaságtani elemzést találtunk, amelyek megfelelt a beválogatási feltételeinknek^{24, 31, 48, 94, 124, 129, 141}.

A NICE 2007 októberben közölt technológia-elemzési jelentést az adalimumab, etanercept és az infliximab RA-ban történő alkalmazásáról (<http://www.nice.org.uk/Guidance/TA130>)

6.2.3 Rituximab

A Medline adatbázisban 6 közleményt azonosítottunk a kereséssel, a beválogatás során 1 felelt meg a feltételeinknek⁶⁹.

A NICE 2007 augusztusban közölt technológia-elemzési jelentést a rituximab RA-ban történő alkalmazásáról (<http://www.nice.org.uk/Guidance/TA126>).

6.2.4 Abatacept

A Medline adatbázisban 6 közleményt azonosítottunk, ebből 2 felelt meg a beválogatási feltételeinknek^{137, 138}.

A NICE 2008 áprilisban közölt technológia-elemzési jelentést a rituximab RA-ban történő alkalmazásáról (<http://www.nice.org.uk/Guidance/TA141>).

6.2.5 Az egészség-gazdaságtani vizsgálatok fő jellemzői és eredményei

Betegség-progresszió

A betegség-progressziót az egyes elemzések általában HAQ alapján határozták meg a modellekben. Welsing (2004) modellje¹⁴⁷ ezzel szemben a betegség aktivitáson (DAS28) alapul. A modellek jellegétől függően, vagy irodalmi adatokon alapuló HAQ/év progresszió ütemmel számoltak, vagy pedig kohorszok alapján kialakított HAQ indexen alapuló átmeneti-valószínűség mátrixokat alkalmaztak. A szakirodalomban általánosan elfogadott progresszió

0,03 HAQ/év, míg a klinikailag szignifikánsnak tartott HAQ változás 0,25 HAQ. Az átmeneti-valószínűség mátrixokban a betegek besorolása 0,5 – 1,0 egységnyi HAQ alapján történt. Ezen felül az egyik modell^{16, 151} tovább differenciálta a betegeket betegség-progresszióra vonatkozóan, az alkalmazott DMARD terápia alapján. Egy másik modell⁷⁶ a betegség aktivitása alapján különböztette meg a betegeket HAQ csoportokon belül, és ennek megfelelően eltérő progresszióval és hasznosság értékkel számolt.

Mortalitás

Mortalitásra vonatkozóan, a kialakított időhorizonttól is függően, a különböző modellek eltérő szorzókkal kalkuláltak. (RA specifikus halálozás: az adott életkorban megfigyelt átlagos halálozási arányszám szorozva az RA miatti többlethalálozás értékével.) Van olyan modell, mely nem számolt RA-val kapcsolatos extra mortalitással^{14, 73, 74}. Más modellek szerint a korra és nemre azonos, populációs mortalitási adatokhoz képest a HAQ 1 ponttal való növekedése 1,33-al^{17, 23, 34} illetve 1,77-tel^{16, 151} emeli a mortalitás rizikóját. Egyik modell⁷⁶ a HAQ funkcionális állapoton belül megkülönböztette a betegség aktivitást is, és a két faktortól függően eltérő mortalitási szorzóval számolt.

Fokozott mortalitás alkalmazása a modellben azonban azzal a feltételezéssel is jár, hogy ha az alkalmazott új készítmények csökkentik a betegség progresszióját egyúttal a mortalitás is csökken, bár a TNF-gátlók ilyen hatása egyenlőre kevésbé megalapozott ill. a modellek közlése idején ez irányú hosszú távú obszervációs adatok értelemszerűen még nem álltak rendelkezésre.

Életminőség, hasznosság

A hasznosság (életminőség) mérésére három mércét használtak a vizsgált modellekben. Ezek a Vizuális Analóg Skála (VAS - a beteg értékelése a betegség aktivitásáról), az EQ-5D és a HUI (Health Utility Index) voltak. A QALY számításához használatos EQ-5D kérdőívvel mért egészségi állapot hasznossága szoros kapcsolatot mutat a HAQ indexszel. A modellek egyik csoportja irodalmi adatokon alapuló függvénnyel számította a HAQ indexhez társítható hasznosság értéket ($EQ-5D = 0,862 - 0,327 \times HAQ$), másik csoportja pedig kohorszokban mért átlagos EQ-5D adatokkal számolt HAQ stádiumonként az átmeneti-valószínűség mátrixokban.

Marra és munkatársai⁹⁴ áttekintették a különböző hasznosság mérő módszerek alkalmazásával kalkulált QALY értékeket és azt tapasztalták, hogy az eltérő módszertannal végzett elemzések lényegesen eltérő eredményre vezetnek.

Brennan és mtsai (2007) a brit biológiai terápia RA regiszter adatai alapján modellezték a TNF-alfa gátlók költséghatékonyságát és a betegkövetés során az EULAR javulási kritériumok szerinti csoportokban mért hasznosság értékekkel számoltak (a regiszterben 6 havonta alkalmazzák a hasznosság mérésre is alkalmas SF-6D kérdőívet).

8. Táblázat A biológiai terápia egészség-gazdaságtani értékeléseinek eredményei (Medline)

Sorszám	Szerzők és évszám	Hatóanyag (dózis)	terápiás indikáció	Költség/kimenet egysége*
1	Bansback és mtsai.(2005)	adalimumab	DMARD hatástalanság, vagy intolerancia esetén	34 800 amerikai dollár / ACR70 kritérium elérése
2	Barbieri és mtsai. (2005)	infiximab	DMARD hatástalanság, vagy intolerancia esetén	33 618 angol font / QALY
3	Barton és mtsai. (2004)	infiximab és etanercept	DMARD hatástalanság, vagy intolerancia esetén	etanercept 40 863 - 64 666 angol font / QALY infiximab 52 574 – 68 591 angol font / QALY
4	Brennan és mtsai.(2004)	etanercept	DMARD hatástalanság, vagy intolerancia esetén	16 330 angol font / QALY
5.	Brennan és mtsai (2007)	adalimumab, etanercept, infiximab	Brit biológiai regiszterben első biológiai terápiát kezdő betegek (DMARD hatástalanság, vagy intolerancia)	23 882 angol font / QALY

Sorszám	Szerzők és évszám	Hatóanyag (dózis)	terápiás indikáció	Költség/kimenet egysége*
6.	<i>Coyle és mtsai</i> 2006	etanercept és infliximab	DMARD hatástalanság, vagy intolerancia esetén	infliximab 113 000 kanadai dollár / QALY etanercept 144 700 kanadai dollár / QALY
7	<i>Chen és mtsai</i> (2006)	infliximab, etanercept és adalimumab	DMARD hatástalanság, vagy intolerancia esetén	infliximab 38 000 angol font / QALY etanercept 24 000 angol font / QALY
8.	<i>Choi és mtsai</i> (2000)**	etanercept	DMARD hatástalanság, vagy intolerancia esetén	34 800 amerikai dollár / ACR 70% 42 600 amerikai dollár / ACR20%
9.	<i>Farahani és mtsai</i> (2006)	etanercept	DMARD hatástalanság, vagy intolerancia esetén	Követéses vizsgálat alapján: 174 200 kanadai dollár / QALY RCT-ben leírt hatásosság alapján: 82 952 kanadai dollár / QALY
10.	<i>Jobanputra és mtsai</i> (2002)	infliximab és etanercept	DMARD hatástalanság, vagy intolerancia esetén	etanercept 83 000 angol font / QALY infliximab 115 000 angol font / QALY***
11.	<i>Kielhorn és mtsai</i> (2008)	rituximab	TNF-alfa gátló hatástalansága esetén	Ha nem követi biológiai terápia a rituximab kezelést: 11 601 angol font / QALY. Ha biológiai (TNF-alfa) terápia követi a rituximab kezelést: 14 690 angol font / QALY
12.	<i>Kobelt és mtsai</i> (2004)	infliximab és etanercept	DMARD hatástalanság, vagy intolerancia esetén	43 500 euro / QALY

Sorszám	Szerzők és évszám	Hatóanyag (dózis)	terápiás indikáció	Költség/kimenet egysége*
13.	<i>Kobelt és mtsai (2003)</i>	infiximab	DMARD hatástalanság, vagy intolerancia esetén	3440 euro / QALY Svédországban és 34 800 euro / QALY az Egyesült Királyságban 1 éves terápia esetén****
14.	<i>Kobelt és mtsai (2005)</i>	etanercept	DMARD hatástalanság, vagy intolerancia esetén	37 331-46 494 euro / QALY*****
15.	<i>Marra és mtsai (2007)</i>	Infiximab	DMARD hatástalanság, vagy intolerancia esetén	Attól függően melyik hasznosságmérő mércét alkalmazza a modell (HUI1, HUI2, EQ-5D, SF-6D): 32 018 -69 823 dollár / QALY
16.	<i>Májer és mtsai (2007)</i>	infiximab	DMARD hatástalanság, vagy intolerancia esetén	5,7 – 12,5 millió Ft / QALY
17.	<i>Spalding és mtsai (2006)</i>	adalimumab, infiximab és etanercept	Anti TNF-alfa gátlók első vonalbeli terápiaként adva	adalimumab – 63 769 amerikai dollár / QALY etanercept – 89 772 amerikai dollár / QALY adalimumab + methotrexat - 194 589 amerikai dollár / QALY infiximab + methotrexat - 409 523 amerikai dollár / QALY
18.	<i>Tanno és mtsai (2006)</i>	etanercept	DMARD hatástalanság, vagy intolerancia esetén	2,5 millió Yen / QALY
19.	<i>Vera-Llonch és mtsai (2008)</i>	abatacept	TNF-alfa gátló haástalansága	10 éves időtáv: 50 576 dollár / QALY Élettartamra: 45 979 dollár / QALY

Sorszám	Szerzők és évszám	Hatóanyag (dózis)	terápiás indikáció	Költség/kimenet egysége*
20.	Vera-Llonch és mtsai (2008)	abatacept	Methotrexat hatástalanság	10 éves időtáv: 47 910 dollár / QALY Élettartam: 43 071 dollár / QALY
21.	Wailoo és mtsai (2008)	adalimumab, etanercept, infliximab, anakinra	Nemzeti biológiai regiszterben első biológiai terápiát kezdő RA betegek (DMARD hatástalanság vagy intolerancia)	adalimumab 143 000 dollár / QALY többletköltséggel jár mint az anakinra, az etanercept 92 000 dollár / QALY többletköltséggel jár az adalimumabhoz képest.
22.	Welsing és mtsai (2004)	etanercept	DMARD hatástalanság, vagy intolerancia esetén	163 556 euro / QALY
23.	Wong és mtsai (2002)	infliximab	DMARD hatástalanság, vagy intolerancia esetén	30 500 amerikai dollár / QALY

*Az átváltások Ft.-ra tájékoztató jellegűek, ennek során a publikáció évének MNB éves átlagos konverziós arányát vettük alapul. Azaz euro esetén a 2003, 2004 és 2004 évet (ennek megfelelően 1 euró= 253,51, 251,68, 248,05 Ft.), az angol font esetén a 2002, 2004, 2005, 2006 évet, (ennek megfelelően 1 angol font= 386,65, 371,07, 362,72, 387,51 Ft.), amerikai dollár esetén: a 2000, 2002, 2005, 2006 (ennek megfelelően 1 amerikai dollár = 282,27, 258,00, 199,66, 210,51 Ft.)

**A szerzők 2002-es publikációjukban gyakorlatilag azonos adatokat közölnek: Choi, H. K., Seeger, J. D., és Kuntz, K. M.: A cost effectiveness analysis of treatment options for methotrexat-naive rheumatoid arthritis. J. Rheumatol., 2002., 29, 1156-1165.

***Ezek az összegek £72 000 /QALY-ra illetve £95 000 /QALY értékre csökkenhetnek a modell szerint abban esetben ha a biológiai terápiát azután kezdik meg hogy addigra mér az összes DMARD hatástalannak bizonyult.

**** Két éves terápia esetén ez az érték Svédországban 16 100 euro / QALY és 48 200 euro /QALY az Egyesült Királyságban

*****Kettő illetve tízéves terápiás időtartamot feltételezve

NICE költség-hatékonysági elemzések

- TNF-alfa gátlók

A gyártók költség-hatékonysági modelljeinek eredményei:

A adalimumab és methotrexat kombinációs terápia növekményi költség-hatékonysági rátája (ICER) hagyományos DMARD-ok hatástalansága esetén (negyedik vonalbeli DMARD-ként) alkalmazva 17 860 (14 132 – 23 821) Font/QALY, első-, másod- és harmadvonalbeli szerként pedig 19 095, 18 166 illetve 18 479 Font/QALY. Korai RA-ban, methotrexat naiv pácienseken elsővonalbeliként alkalmazva az ICER 23 017 (16 181 – 59 471) Font/QALY, másodvonalbeliként 17 559 Font/QALY.

Az etanercept és methotrexat kombináció ICER alapesetben 16 379 (11 451 – 29 132) Font/QALY, másod- illetve harmadvonalbeli terápiaként 19 924 (13 902 - 33 156) illetve 18 405 (13 971 - 27,528) Font/QALY.

Az infliximab és methotrexat kombinációs terápiát 3 betegcsoporton modellezték: a.) hagyományos DMARD ellenére aktív RA, b.) methotrexat naiv korai RA és c.) methotrexat naiv, rapid progressziójú korai RA (kevesebb mint 3 év betegségfennállás, perzisztáló ízületi gyulladás, CRP>30mg/l) betegeken. Az ICER a három csoportban 6228 (4703 – 38 141), 16 766 (13 272 – 41 015) illetve 13 000 (10 004 – 50 546) Font/QALY volt.

BSR modell:

A brit biológiai regiszter eredményein alapuló modell a 3 TNF-alfa gátlót egy csoportként elemezve azt mutatta, hogy az ICER a hagyományos DMARD terápiához képest 23 900 Font/QALY.

Az Assessment Group model:

A TNF-alfa gátlókat 2 DMARD hatástalansága esetén adva (harmadvonalbeli szer) az ICER a hagyományos DMARD szekvenciákhoz képest 64 400, 49 800 illetve 139 000 Font/QALY volt adalimumab, etanercept ill. infliximab esetén (mindhárom TNF-alfa gátlót MTX kombinációban adva). Ha az elemzésben úgy vették, hogy TNF-alfa gátló terápia idején a HAQ nem progrediál, akkor az ICER értékek csökkentek (30 200, 24 600 ill 39 400 Font/QALY).

Korai RA-ban harmadvonalbeli DMARD-ként adva az ICER értékek a következők voltak a 3 TNF-alfa gátlóra: 30 200, 28 500 illetve 30 400, a terápia idején a HAQ stagnálását feltételezve pedig 20 000 Font/QALY értékeket kaptak.

Nem korai RA-ban másodvonaltbeli DMARD-ként az adalimumab 141 000, az etanercept 47 400 Font/QALY ICER-t eredményezett (HAQ stagnálással számolva pedig 41 500 ill 24 400 Font/QALY-t). Korai RA-ban másodvonaltbeliként ezek az értékek a következőképp alakultak: adalimumab 34 600, etanercept 30 400 Font/QALY (HAQ stagnálás opcióval 21 200 ill 18 700 Font/QALY).

Korai RA-ban elsővonalbeliként adva (hagyományos DMARD szekvenciákhoz képest) magasabb ICER értékeket találtak: adalimumab 171 000, etanercept 78 100; infliximab 654 000 Font/QALY (HAQ stagnálást feltételezve pedig 37 600, 28 000 ill 46 100/QALY).

- Rituximab

A rituximab költség-hatékonysági modellezése alapján (a RTX-t egy TNF-alfa gátló hatástalansága után adva) a hagyományos DMARD terápiára való visszatéréshez képest 14 690 Font/QALY ICER-t eredményezett. Ha a komparátor egy másik TNF-alfa gátlóra váltás volt, az ICER 11 601 Font/QALY volt. Különböző életkorú betegek illetve eltérő rituximab infúzió ismétlési gyakoriság (terápiás intervallum) figyelembevételével végzett érzékenységi elemzésben az ICER 5000 -30 500 Font/QALY volt. Elvégezték az elemzést úgy is, hogy a rituximab terápiában részesülőknél a populációra jellemző HAQ progresszióval számoltak (0,03/év), a tüneti kezelésen levőknél ennek duplájával, és az egyéb DMARD-n levőknél 0,045/év HAQ pont rosszabbodást feltételeztek. Az rituximab ICER így 18 823 Font/QALY volt. Rituximab terápia mellett 0 HAQ progressziót feltételezve az ICER 12 461 Font/QALY-ra módosult. A modellezést elvégezték azzal a feltételezéssel is, hogy bizonyos idő után a rituximab hatástalanná válik, így 18 823 – 21 423 Font/QALY közötti ICER értékeket kaptak. A legelső HAQ progresszió variáció (RTX: 0,03/év, tüneti terápia 0,06/év, egyéb DMARD 0,45/év) mellett vizsgálták a költség-hatékonyságot úgy is, hogy a minimum 1,2 DAS28 javulást ismertek el hatásos kezelésnek, ekkor a rituximab ICER 18 405 Font/QALY volt. A hatástalanság vonatkozásában ha 12 havonta ismételt infúziókkal számoltak, az ICER 12 214, 6 havonkénti terápia esetén pedig 29 810 Font/QALY volt.

- Abatacept

Az abatacept költség-hatékonysági modellben abatacept vagy TNF-alfa terápia esetén 0,015 HAQ pont rosszabbodással számoltak évente, míg a MTX terápián levőknél 0,06/év progresszióval. Abatacept és TNF-alfa gátlóknál 8,2% abbahagyással számoltak évente (MTX esetén 0%). Methotrexathoz képest az abatacept 23 395 Font/QALY ICER-t eredményezett, második TNF-alfa gátlóhoz képest pedig 22 628 Font/QALY-t.

Különböző HAQ progresszióval elemezve az ICER 33 567 illetve 28 445 Font/QALY volt (mindkét esetben az abatacept terápia 0,03 HAQ pont/év progresszióval járt, a MTX-n levőknél 0,045 illetve 0,06 volt a két verzióban a HAQ progresszió). A kérésére elvégzett modell módosítások (pl. gyógyszer költség korrekciók, TNF-alfa hatásosság változtatások) után az ICER megközelítőleg 50 000 Font/QALY-nak adódott mindkét szcenárió

(hagyományos DMARD és TNF-alfa gátlóval való összevetés) esetén. A HAQ progresszió vonatkozásában ha tüneti terápia ill. hagyományos DMARD terápia esetén 0,012, biológiai terápia (beleértve az abataceptet is) 0,09 éves HAQ progresszióval számoltak, az ICER 70 000 Font/QALY volt mindkét scenárióban. Ha az abatacept terápiát 0,03 HAQ progresszióval, a MTX-t 0,045-tel számolták, az ICER 63 000 Font/QALY volt, ha magasabb progresszióval számoltak a MTX-nál, akkor pedig 55 000 Font/QALY.

6.3 Következtetések

Az áttekintett RA egészség-gazdaságtani és költséghatékonysági modellek a költséghatékonyság igen jelentős különbségeit mutatják. Ennek oka az, hogy az egyes elemzések különböző RCT-k eredményei alapján számolva, különböző módon veszik figyelembe a betegségprogressziót (HAQ), a betegség-aktivitást (DAS), a mortalitást, a hasznosságot és az életminőséget.

A TNF-alfa gátló szerek költséghatékonysága olyan aktív RA betegek esetén, akiknél az előzetesen adott hagyományos DMARD kezelés hatástalan volt, illetve a terápiát a betegek nem tolerálták, az egyes országokban a szokásosan elfogadható költséghatékonysági sávban van. Az igen jelentős számszerű eltéréseket, sok esetben a különböző módszertan okozza.

Ennek megfelelően a TNF-alfa gátló szerek egyre nagyobb mértékben kerülnek finanszírozásra valamennyi országban, így Magyarországon is. Korábban végzett hazai költséghatékonysági vizsgálatunk eredménye jó egyezést mutat a nemzetközi vizsgálatok eredményeivel.

A rituximab költség-hatékonysága olyan aktív RA betegek esetén, akinél az előzetesen adott TNF-alfa gátlókkal megfelelő hatás nem volt elérhető, a rendelkezésre álló elemzések szerint a szokásosan elfogadható költséghatékonysági sávban van, míg az abatacept ennél magasabb értékeket adott, így számos országban nem nyert társadalombiztosítási támogatást. Ezáltal a TNF-alfa gátló szerekre nem reagáló aktív RA betegek esetén a legtöbb esetben a rituximab volt eddig az egyetlen terápiás alternatíva.

7 A tocilizumab költség-hatékonysága rheumatoid arhritisben, elsődleges egészség-gazdaságtani elemzés (Brodszky Valentin)

7.1 Módszer

Az egészség-gazdaságtani értékelést a Hoffman-La Roche Actemra Cost-effectiveness Model (ACE) segítségével végeztük el. A modellt adaptáltuk a magyarországi feltételeknek megfelelően.

7.1.1 A modell áttekintése

7.1.1.1 A modell kialakítása

Egészség-gazdaságtani elemzésünk az OMERACT (eredmények mérése a Reumatoid Arthritis Betegek Klinikai Vizsgálatában) Közgazdasági Munkacsoportja által kidolgozott irányelve alapján készült.^{53, 53}. Jelen vizsgálat tehát jól modellezi a mindennapi klinikai gyakorlatot, ezért alkalmas RA terápia-szekvenciák elemzésére.

Az egészség-gazdasági elemzés alapja egy egyedi mintavételi modell (individual sampling model, ISM). A modellt a MS Excel Visual Basic alkalmazás segítségével építettük fel. Az egyedi szimulációban azzal a feltevéssel éltünk, hogy a vizsgálat elején homogén csoportok vannak és nincs különbség az egyes betegek jellemzői között. Az egyedi szimulációs modell követi a betegek jellemzőit és megőrzi az előzményt a modell kezdete után és a futtatás teljes időtartama alatt. Ez a megközelítés alkalmas arra, hogy az egészségnyereség, valamint a költség növekedésének változását nyomon kövessük a paraméterek (HAQ érték) nagy illetve végtelenül kicsi változtatása esetén egyaránt.

A modell algoritmusának leírása:

A szimuláció kezdete

A betegek $i=1, 2, \dots, n$, a ciklusok $k=1, 2, \dots, n$; a valószínűségi változó egyenletes (folytonos) eloszlást követ $\theta \sim U[0,1]$, és a vonatkozó véletlen tényező p .

A beteg-út meghatározás a modellben i beteg esetén a $\theta_{i,k} \leq p_k$ alapján történik

A költségek c_i és az egészségnyereség u_i meghatározása minden i egyénre

A szimuláció vége

Az átlagos költség illetve egészségnyereség becslése $E[(C, U)]$ a következőképp történik

$$\hat{a}_n = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (c_i, u_i)$$

7.1.1.2 A gazdasági értékelés módszere

Az elemzésben a költséghatékonyság mérésére az elsődleges kimenetek alapján számított költség/QALY hányados szolgál. A növekményi költséghatékonysági hányados (ICER) lehetővé teszi a különböző terápiák költség-hasznosságának összehasonlítását. A betegek várható élettartamának becslését is elvégeztük, melynek eredményét beépítettük a modellbe.

7.1.1.3 A vizsgálat nézőpontja

A modellben minden releváns egészségügyi költséget figyelembe vettünk. Az indirekt költségekkel, mint például a munkából való kiesés költsége, is számoltunk. Az egészségnyereséget (életév-nyereség) a beteg nézőpontjából vizsgáltuk.

7.1.1.4 A modellben lefedett időtáv

Az elemzés során a költségeket valamint az egészségnyereséget teljes élethosszon vizsgáltuk. A teljes élethossz időtáv szükséges ahhoz, hogy a rögzíteni tudjuk az összes lényeges költség- illetve egészségnyereség (QALY) tényezőt.

7.1.1.5 A modell felépítése

A modellben összehasonlítottuk a következő terápiás utak költség-hasznosságát:

- RA betegek standard kezelése
- RA betegek alternatív kezelése, ahol a terápiás menet kezdetén a betegek tocilizumab terápiát kapnak

A modellben megkülönböztetésre kerülnek a DMARD terápiára nem reagáló betegek (DMARD-inadequate responder, DMARD-IR), valamint az elsővonalbeli biológiai terápiára nem reagáló betegek (TNF-inadequate responder, TNF-IR). A betegcsoportok szétválasztásától függetlenül, a modellbe minden olyan beteg beválogatásra került, aki az első

vonalbéli terápiára nem reagált (elégtelen terápiás válasz). A költségeket valamint életév nyereségeket a következő terápia kezdetétől számoltuk.

7.1.2 A modellben használt adatok

A modellben használt paraméterek kiindulási értékeit négy fázis III tocilizumab klinikai vizsgálat (3 hagyományos DMARD elégtelenség utáni tocilizumab, 1 TNF-alfa gátló elégtelenség utáni tocilizumab vizsgálat) alapján határoztuk meg. A DMARD-IR betegpopuláció alapértékeit a három DMARD-IR populációt vizsgáló klinikai vizsgálatok átlagértékeiből számoltuk. A betegpopulációk jellemzőinek kiindulási értékei, a HAQ érték kivételével, a szimuláció végéig változatlanul maradnak, a HAQ pedig a szimulált HAQ kiindulási értékeként lett figyelembe véve.

9. Táblázat: A modellben vizsgált betegek kiindulási paraméterei

	Egyesített DMARD-IR populáció (OPTION, TOWARD és LITHE vizsgálatok)	TNF-IR populáció (RADIATE vizsgálat)
Nők	82%	82%
Életkor átlag (év)	52,5	53,7
Testsúly átlag (kg)	72,8	74,8
HAQ átlag	1,51	1,70

7.1.3 A modellben alkalmazott feltételezések

7.1.3.1 Átmenet a modell állapotai között

A modellben fél éves ciklusokat alkalmaztunk, tehát a betegek 6 hónap elteltével kerülhetnek át másik terápiára, illetve az abszorpciós állapotba (halál állapota).

A halálozás valószínűsége, a terápiás válasz esélye valamint a kezelések közti átmenet- valószínűségek különbözők és egymástól függetlenek.

Feltételezzük, hogy az állapotok közti átmenet csak egyszer, a ciklus végén lehetséges, az abszorpciós állapotból pedig nem lehet visszakerülni egyik állapotba sem. A betegek nem kerülhetnek vissza arra a terápiára, amelyiken már egyszer voltak. Tehát az átmenet kizárólag a következő terápiára vagy az abszorpciós állapotba lehetséges. Minden esemény bekövetkezéséhez külön valószínűséget lehet rendelni.

7.1.3.2 Váltás másik terápiára

A modellben részt vevő összes beteg legalább egy cikluson keresztül kezelést kap. Mivel a terápiás válasz a következő ciklusban vizsgálható, ezért ekkor határozhatjuk meg, hogy folytatni kell-e a jelenlegi terápiát vagy átkerül a beteg a következő terápiás vonalba.

Az átmenet a következő terápiás lépcsőre két kritérium határozza meg:

- Válasz a jelenlegi kezelésre
- A jelenlegi kezelés visszavonásának valószínűsége

7.1.3.2.1 A kezelés sikerességének mérése, az ACR kritérium

A terápiás válasz az RA betegek esetében az ACR kritériumok alapján határozható meg. Azon betegek, akik elérik az ACR20 kritériumot, pozitívan reagáltak a terápiára. Akik nem érték el az ACR20 kritériumot, azoknál elégtelen a terápiás válasz, tehát a betegek átkerülnek a következő terápiás ágra.

Az ACR kritériumok alapján a betegeket a modellben 4 csoportba soroltuk: nem-reagálók, ACR20 reagálók, ACR50 reagálók, ACR70 reagálók. A reagálók aránya minden kezelés esetében különböző. Egy beteg csak egy csoportba tartozhat. A beteg besorolása pedig a legmagasabb elért kategóriába történik, így a kategóriák közötti átfedés elkerülhető.

A modellben az ACR kritériumokat használták a hatásosság elsődleges mérőszámának. Mivel nincs adat a biológiai terápiák direkt összehasonlítására, a terápiák közvetett összehasonlítását végeztük el. A 10. Táblázatban és a 11. Táblázatban látható a betegek megoszlása a korrigált ACR kritériumok alapján.

10. Táblázat: ACR kritérium teljesülése a DMARD-IR betegpopulációban

Kezelés	ACR 20	ACR 50	ACR 70
Tocilizumab	0,65	0,44	0,29
Abatacept	0,59	0,33	0,15
Rituximab (TNF-IR)	0,46	0,23	0,14
anti-TNF α	0,63	0,39	0,16
Hagyományos DMARD*	0,32	0,12	0,04
Tüneti kezelés	0,32	0,12	0,04

* hagyományos DMARD: ciklosporin, arany, leflunomid

11. Táblázat: ACR kritérium teljesülése a TNF-IR betegpopulációban

Kezelés	ACR 20	ACR 50	ACR 70
Tocilizumab	0,62	0,31	0,12
Abatacept	0,43	0,22	0,08
Rituximab	0,46	0,23	0,14
Biológiai DMARD*	0,44	0,27	0,11
Hagyományos DMARD*	0,15	0,04	0,01
Tüneti kezelés	0,15	0,04	0,01

*Biológiai DMARD, anti-TNF α gátlók: adalimumab, etanercept és infliximab; hagyományos DMARD készítmények: cyclosporin, arany és leflunomid

7.1.3.2.2 Átváltás másik terápiára

A modellben feltételeztük, hogy a betegek a terápia hatástalansága esetén másik terápiára kerülnek át. Az átmenet után, a következő terápiás állapotban, azonos módszerrel vizsgáltuk a hatásosságot. (7.1.3.2.1 fejezet)

Az aktuális terápiának a felfüggesztése a következő két szempont valamelyike alapján lehetséges:

- A visszavonás valószínűsége ciklusonként változatlan
- A kezelés átlagos ideje

Az elemzés során a terápia felfüggesztésének leírására alkalmazható állandó felfüggesztési valószínűségeket alkalmaztuk.

7.1.3.2.2.1 Állandó átmenet-valószínűségek

Ez a módszer állandó felfüggesztési-arányt feltételez a kezelés kezdetétől számítva minden 6 hónapos periódusra, ezért a gazdasági modellben állandó felfüggesztési-valószínűségeket alkalmaztunk. Geborek és mtsai tanulmánya⁵⁵ alapján a kezelés felfüggesztésének valószínűség az etanercept esetében 8%, az infliximab esetében pedig 12%. Elemzésük során ezzel megegyező adatokat kaptak Bansback és munkatársai is.¹⁴ A modellben a biológiai terápiák esetében (biological response modifying drug, BRMD) a két felfüggesztési valószínűség átlagát használtuk. A becslések standard hibáját Geborek tanulmányában publikált infliximab esetszám alapján becsültük ($\tau=33.75$). A hagyományos DMARD terápiák esetében (traditional DMARD, tDMARD) azonos terápia felfüggesztési valószínűséget vettünk figyelembe¹⁴. A standard hibát pedig a BRMD terápiával azonosnak feltételeztük. (12. Táblázat)

12. Táblázat: A különböző terápiák felfüggesztési aránya és valószínűsége (állandó átmenet-valószínűségek)

Kezelés	Felfüggesztési arány		Felfüggesztési valószínűség		Forrás
	Átlag	SE	Átlag	SE	
Etanercept	0,08	0,0135	NA	NA	Felfüggesztés aránya Geborek et al, 2002 alapján
Infliximab	0,12	0,0207	NA	NA	Felfüggesztés aránya Geborek et al, 2002 alapján
BRMD****	0,10	0,0172*	0,095	0,0156**	Becsült átlag a két felfüggesztési arány alapján
tDMARD****	NA	NA	0,270	0,0442***	Bansback et al, 2005

*A feltételezett esetszám $\tau=33.75$ (infliximab)

**Átmenet-valószínűség konfidencia intervalluma alapján becsülve

***BRMD készítményekkel azonos átlag/standard hiba arányt feltételezve

****BRMD készítmények: adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab és tocilizumab;

tDMARD készítmények: ciklosporin, arany és leflunomid

7.1.3.2.2.2 A kezelés átlagos hossza

A modellben azt feltételezzük, hogy a kezelésre reagálók egy előre megbecsült átlagos kezelési ideig maradnak az adott terápián. Ez becsült periódus tartalmazza a terápiás válasz előtt eltelt időtartamot is.

A modell felépítése lehetővé teszi, hogy minden kezelés esetében eltérő legyen az átlagos terápiás idő, amennyiben ezen adatok rendelkezésre állnak. Jelenleg a modellben azzal a feltételezéssel élünk, hogy a BRMD készítmények átlagos terápiás ideje megegyezik. Brocq és munkatársai szerint ²⁵ a BRMD terápiák esetében az átlagos terápiás idő 3,25 év (39 hónap). Mivel Brocq és munkatársai adatai nem voltak teljesek, az átlagos kezelési idő meghatározásához becslésre volt szükségünk, a várható élettartam eloszlásáról, majd ezen eredmény alapján extrapolálunk, így mindkét becslésnél hiba léphet fel. Azon egyszerűsítő feltételezéssel élünk, miszerint a becsült kezelési idők mediánja megegyezik az átlagos kezelési idővel.

7.1.3.2.3 Mortalitás valószínűsége

A magyarországi halandósági táblát figyelembe véve határoztuk meg az abszorpciós állapotba az átmenet-valószínűséget (7.1.7.1.fejezet)

A halandósági táblából származó általános halálozási rátát korrigáltuk a RA betegek esetére. A korrekció az RA betegek esetében a HAQ értékekkel függ össze. Wolf és kollégái szerint a HAQ romlása növeli a mortalitási rátát, a relatív valószínűség 1,33 (CI 1,099-1,61). Az RA specifikus mortalitási ráta becslésének képlete ($1,33^{HAQ}$) Barton szerint.¹⁷ Ez alapján számítottuk minden ciklusban az átmenet valószínűségét az abszorpciós állapotba.

7.1.3.3 HAQ index változása

7.1.3.3.1 HAQ csökkenés ACR kritérium teljesülése esetén

A modellben feltételeztük, hogy a terápiás válasz hatással van a betegség progressziójára, ami a funkcionális állapot változásával (HAQ) mérhető. A négy fázis III klinikai vizsgálat alapján (OPTION, TOWARD, LITHE és RADIATE) meghatározható a HAQ index és az ACR kritériumok teljesülése közötti összefüggés. Az adatok megegyeznek az első 24 hetes időszakban és azt mutatják, hogy a kedvezőbb terápiás válasz (ACR) esetén a HAQ csökkenés is nagyobb. A HAQ csökkenésének és az ACR válasz arányának valamint a

megfelelő standard hibák (standard errors, SEs) értékeit DMARD-IR illetve TNF-IR kezelés esetén táblázatokban foglaltuk össze (13 és 14 Táblázat).

A modellben minden terápiás választ úgy kezelünk, hogy az adott HAQ csökkenés az első terápiás időszakot követően realizálódik (első 6 hónap). Azonos HAQ csökkenést feltételeztünk az összes terápia esetében.

13. Táblázat: *HAQ index átlagos csökkenése ACR válasz alapján: DMARD-IR*

ACR válasz	Átlag HAQ csökkenés	Standard hiba (SE)	Forrás
Nincs reakció	0,13572	0,01679	OPTION, TOWARD és LITHE együtt
ACR 20	0,44266	0,01831	OPTION, TOWARD és LITHE együtt
ACR 50	0,66795	0,0261	OPTION, TOWARD és LITHE együtt
ACR 70	0,92257	0,03201	OPTION, TOWARD és LITHE együtt

14. Táblázat: *HAQ index átlagos csökkenése ACR válasz alapján: TNF-IR*

ACR válasz	Átlag HAQ csökkenés	Standard hiba (SE)	Forrás
Nincs reakció	0,09788	0,02162	RADIATE
ACR 20	0,40455	0,03412	RADIATE
ACR 50	0,6704	0,05794	RADIATE
ACR 70	0,94945	0,06424	RADIATE

7.1.3.3.2 HAQ index változása a kezelés alatt

A kezelés következtében a betegség súlyossága javulhat, romolhat vagy azonos szinten maradhat. A modellben a HAQ értékét minden terápiás ciklusban egyénenként határoztuk meg. A különböző kezelések esetén eltérő HAQ változást találtunk az egyes kezeléseknél a terápia közben. Az alapfeltevést az egyes terápiák esetében a következőkben láthatjuk.

7.1.3.3.2.1 HAQ index változása tocilizumab terápia esetén

A négy fázis III klinikai vizsgálat (OPTION, TOWARD, LITHE és RADIATE) hosszú távú eredményei mutatják a HAQ progressziót a tocilizumab kezelés alatt. A hosszú távú adatok elérhetők a 24. héttől a 132. hétig mindkét DMARD-IR és a TNF-IR vizsgálatoknál is. (2,5 éves követéses vizsgálatok, 2 év az RCT befejezését követően). A megfigyeléseknél kizárjuk a 24 hetet megelőző időszakot, mivel azt a terápiás válasznál már figyelembe vettük (a 24. hét előtti HAQ csökkenést). A modellben tehát a HAQ változást a terápián töltött második ciklustól vettük figyelembe. Az előző ACR választ a jelenlegi terápiánál nem vettük figyelembe.

A tocilizumab terápián lévő betegek átlagos funkcionális állapot-változásának becslését egy kevert HAQ modell segítségével becsültük. A kevert HAQ modellben a terápián maradó betegek adatait használtuk a hosszú távú vizsgálatok megfigyelései alapján.

Külön modellben vizsgáltuk a DMARD-IR és a TNF-IR betegcsoportokat, mivel szignifikáns különbség van a betegek kiinduló adatai között. Az időbeli korreláció csökkentése érdekében az egyéni HAQ becslésnél a betegeket véletlenszerűen választottuk ki. A modellben a magyarázó változó a vizsgálati nap (a kezelés kezdetétől eltelt idő) és a HAQ érték a függő változó. Az becslés eredményeit a következő táblázat mutatja (15. Táblázat).

A vizsgálati idő együtthatója negatív és szignifikáns ($p < 0,05$) a DMARD-IR (-0.00011) valamint a TNF-IR (-0.00008) terápiás csoportban is. A modellben 180 napos ciklust vettünk alap egységnek. A becsült csökkenő tendencia azt jelzi, hogy a HAQ értékek csökkenése 0,0198 ciklusonként a DMARD-IR csoportban és 0,0144 a TNF-IR csoportban.

15. Táblázat: HAQ index progresszió kezelés alatt, tocilizumab

Terápiás csoport	HAQ index progresszió modell alapján becsült értéke (ciklusonként)		Forrás	Korrigált HAQ index progresszió (ciklusonként)	
	Átlag	SE		Átlag	SE
DMARD-IR	-0.0198	0.00432	Becslés	-0.0088	0.00432
TNF-IR	-0.0144	0.00666	Becslés	-0.0064	0.00666

Mivel nincsenek 2,5 évnél hosszabb követéses vizsgálatok tocilizumab kezelés esetén, egészség-gazdasági modellünk a HAQ változására a TNF α -gátlók esetében tapasztalt HAQ

értéket használja – nulla változás ciklusonként - a hátralévő időben a tocilizumab esetében is¹.

Feltételezve a HAQ változatlanlanságát 2,5 év után és az átlagos 5 éves terápiás időt, a HAQ progresszió becslését korrigáljuk. A modellben az új átlaghoz tartozó standard hiba megegyezik az előző becsléssel.

7.1.3.3.2 HAQ index változása biológiai terápia esetén

A HAQ változásra vonatkozó bizonyítékokat a TNF-alfa gátlók esetében a legújabb NICE irányelv tekinti át¹. Az irányelv szerint a HAQ változás a TNF-alfa gátlók esetében nulla volt. A modellben ennek alapján feltételeztük, hogy sem a TNF-alfa gátlók esetében, sem pedig a rituximab vagy az abatacept esetében nem változik a HAQ értéke a terápia közben. A becsült HAQ változás a modellben a terápiára kerülés utáni második időszakban realizálódik minden betegnél, függetlenül a korábbi ACR válaszoktól. A modell azonos bizonytalansági tényezőt feltételez a BRMD készítmények HAQ progressziója esetén, mint a tocilizumab esetében a DMARD-IR betegcsoportnál. (16. Táblázat).

7.1.3.3.3 HAQ index változása tDMARD terápia illetve tüneti kezelés alatt

Mivel a tDMARD valamint a tüneti terápiás készítmények esetében nincsenek hosszú távú eredmények a betegség progressziójával kapcsolatban, a modellben elfogadjuk a legutóbbi rituximab vizsgálatban becsült értékeket³¹.

16. Táblázat: HAQ progresszió kezelésenként: BRMD, tDMARD és tüneti kezelés

Kezelés	HAQ progresszió (ciklusonként)		Forrás
	Átlag	SE	
BRMD	0,0000	0,00432	NICE 2007
tDMARD	0,0225	NA	NICE 2006-os adatbázis
Tüneti kezelés	0,0300	NA	NICE 2006-os adatbázis

*BRMD készítmények: adalimumab, etanercept, rituximab, valamint infliximab; tDMARD készítmények cyclosporin, arany valamint leflunomid

7.1.3.3.3 “Rebound” (visszacsapás) hatás

Kevés bizonyíték van a hosszú távon fenntartható hatására a terápia megszakítását követően. Az etanercept vizsgálatok bizonyítékai azt mutatják, hogy a lemorzsolódást után visszaesés következik be a beteg állapotában.¹⁵ Ezen adatok alapján a HAQ romlás a HAQ javuláshoz hasonló mértékű (7.1.3.3.1 fejezet) és a terápia befejezését követően azonnal realizálódik. Ezt az állapotromlást a betegek HAQ értékének egyszeri növelésével modelleztük (“rebound” hatás).

Alapesetben 100%-os visszaesést feltételeztünk, majd az érzékenységi-vizsgálat során megvizsgáltuk az 50 %-os visszaesés hatását is.

7.1.4 Egészségi állapottal összefüggő életminőség

A betegek egészségnyereségét a HAQ érték segítségével becsültük a modellben. Ez a technika megegyezik a korábbi költséghasznossági tanulmányokban publikáltakkal, ahol biológiai terápiával kezelt RA betegeket vizsgáltak.^{14, 15} Ezt a technikát alkalmaztuk a tocilizumab fázis III klinikai vizsgálatok eredményeit alapul véve. A számítások részletei a mellékletben találhatóak. (10.15.1 Melléklet)

Ha a betegek funkcionális állapota nagyon rossz, egyes esetekben ez a magas HAQ érték negatív QALY értéket eredményezhet, ami azt jelenti, hogy a beteg állapota rosszabb, mint a halál állapota. A modellben alapesetben nullánál kisebb hasznossági értékekkel számoltunk, az érzékenységi vizsgálat során azonban a negatív hasznossági értéket nullának tekintettük.

7.1.5 Költségszámítás és adaptációs útmutató

A költségek két fő kategóriába sorolhatók:

- Kezelés költsége
- A felhasznált erőforrások költsége

A költségek a modellben változtathatók, ami lehetővé teszi a modell adaptálását másik országra, vagy az elemzés perspektívájának megváltoztatását. A következő részben (7.1.5.1 valamint 7.1.5.2 fejezet) található a költségek adaptálásához szükséges változtatások leírása.

7.1.5.1 A kezelés költsége

A kezelési költségek minden terápia esetében három csoportra oszthatók. Ezek a:

- Gyógyszerköltség
- A gyógyszer beadásának költségei
- A monitorozás költségei

Ezen költségelemek terápiánként különbözőek. A gyógyszer költségével minden beteg esetében a terápia végéig számoltuk.

7.1.5.2 Egészségügyi erőforrás-felhasználás költségei

A forrás felhasználás költségeinek becslését Kobelt tanulmánya alapján végeztük.^{72, 75} A betegek a HAQ index alapján 6 kategóriába sorolhatók, 0,5 HAQ pontonként 0 és 3 között.

Az egyes HAQ kategóriák a betegség súlyosságát reprezentálják.

A kórházi költségeket valamint az indirekt költségeket a 2004-es magyarországi felmérés adatai alapján számoltuk (7.1.7.2. fejezet).

7.1.6 A modell további jellemzői

7.1.6.1 A reagálók arányának évenkénti korrekciója

A modellben a reagálók arányának évenkénti korrekcióját alkalmaztuk.

A korrekciós módszer Anderson 2000-ben készült vizsgálatán alapszik¹¹. A tanulmány szerint a terápiás válasz előrejelzésének egyik legfontosabb tényezője a betegség fennállásának ideje. A számítások részletei a mellékletben találhatók. (10.15.2 Melléklet)

7.1.6.2 Probabilisztikus érzékenység-vizsgálat

A modellben fellépő bizonytalanságot probabilisztikus érzékenység vizsgálat segítségével számszerűsítettük. A modell változóinak érzékenység-vizsgálat során feltételezett eloszlásait a mutatja a következő táblázat (63. Táblázat). A költségek érzékenység-vizsgálatát nem kell elvégezni, mivel a modellt az adott országban érvényes költség adatokkal kell feltölteni. A költségek minden országban különböznek, de országonként egyértelműen meghatározottak.

7.1.7 A modell adaptációja

A modellben az ország-specifikus adatokat a magyar adatokkal helyettesítettük, a technikai leírásban ismertetett módon.

A szimulációban 5000 beteget vettünk figyelembe.

7.1.7.1 Mortalitás valószínűsége

A halandósági táblát a magyar halálozási adatok alapján állítottuk össze.⁸³

7.1.7.2 Direkt és indirekt költségek

A direkt költségeit (kivéve a biológiai terápia költségeit), valamint indirekt költségeket az RA betegek 2004-es magyarországi keresztmetszeti kérdőíves vizsgálat alapján vettük figyelembe.^{109, 110} A 2004-es költség-adatokat az MNB éves átlagos inflációs értékeivel diszkontáltuk 2008-ra. Az eredményeket HAQ csoportokra bontva építettük be a modellbe. (17. Táblázat)

17. Táblázat: Költségek HAQ csoportok szerint (Ft/beteg/év)

HAQ csoportok	Direkt költségek	Indirekt költségek	Összes költség
<0,5	277 592 Ft	774 402 Ft	1 051 994 Ft
0,5<1,1	374 117 Ft	1 215 174 Ft	1 589 292 Ft
1,1<1,6	483 758 Ft	1 234 645 Ft	1 718 403 Ft
1,6<2,1	817 902 Ft	1 423 603 Ft	2 241 505 Ft
2,1<2,6	922 943 Ft	1 382 185 Ft	2 305 128 Ft
>2,6	1 087 524 Ft	1 171 917 Ft	2 259 441 Ft

A biológiai terápiák költségeinek számítását a következő részben ismertetjük.

7.1.7.2.1 Biológiai terápiák költsége

A gyógyszereknél a gyógyszerek költséget, a beadás költségét, valamint a monitorozás (10.15.4.Melléklet) költségeit vettük figyelembe. (18. Táblázat)

Az infliximab valamint a tocilizumab adagolásánál 70 kg-os páciensre számoltuk ki a költségeket. A tocilizumab monitorozási költségének becslésekor a TNF-alfa gátlók monitorozási költségét vettük figyelembe.

Az infliximab gyógyszerköltségénél figyelembe vettük a dózis emelést is, randomizált kontrollált vizsgálaton alapuló modell számítás alapján. Ennek módszerét korábban közzétettük.²⁶ A számítások során az átlagos dózis, amit a betegek kaptak 3,8 mg/kg volt.

18. Táblázat Gyógyszerköltség (Ft/terápiás év)

Gyógyszer neve	Összesen (évi, Ft)	Gyógyszer költség	Gyógyszer beadás költsége	Monitorozás költsége
Tocilizumab	4 093 396 Ft	4 029 353 Ft	35 758 Ft	28 285 Ft
Abatacept	4 031 214 Ft	3 965 910 Ft	35 758 Ft	29 546 Ft
Adalimumab	3 623 019 Ft	3 594 734 Ft	0 Ft	28 285 Ft
Cyclosporin	331 097 Ft	316 776 Ft	0 Ft	14 321 Ft
Etanercept	3 777 953 Ft	3 749 668 Ft	0 Ft	28 285 Ft
Infliximab*	3 718 451 Ft	3 670 912 Ft	19 254 Ft	28 285 Ft
Leflunomid	250 205 Ft	229 768 Ft	0 Ft	20 438 Ft
Tüneti ellátás	8 600 Ft	4 220 Ft	0 Ft	4 380 Ft
Rituximab	2 944 042 Ft	2 905 040 Ft	5 501 Ft	33 500 Ft
MTX 15 mg	18 541 Ft	4 220 Ft	0 Ft	14 321 Ft

* A dózis emelésével számoltunk.

7.1.7.3 Diszkontálás

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelvének megfelelően 5%-os diszkontrátát használtunk, mind a költségek, mind az egészségnyereség vonatkozásában.²

7.2 *Eredmények*

7.2.1 **Költséghatékonysági elemzés**

A költséghatékonysági elemzés során a biológiai kezelések különböző terápiás sorrendjét hasonlítottuk össze. Először megnéztük azt az alap esetet, hogy csak a tocilizumab biológiai kezelést kaphatnak a betegek, és ezt hasonlítottuk a tüneti ellátáshoz. Ezután a tocilizumabot összehasonlítottuk a különböző biológiai kezelésekkel. Megvizsgáltuk az elégtelen nem-biológiai DMARD kezelés után az összes lehetséges terápiás utat, 2 biológiai kezelés egymás utáni alkalmazása esetében. Azért két biológiai kezelés egymás utáni alkalmazását vizsgáltuk, mert erre az esetre ismerünk RCT-n alapuló eredményeket. Ugyanis első vonalban a TNF-alfa gátlók és a tocilizumab, második vonalban pedig a rituximab hatásosságáról van RCT adat (az abatacept nem finanszírozott, a tocilizumab pedig a terápis sor elején áll). Az elégtelen TNF-alfa gátló utáni indikációt külön vizsgáltuk, ebben az indikációban csak a rituximab és a tocilizumab adható. Az eredményeket táblázatban foglaltuk össze (19. Táblázat).

7.2.1.1 *Tocilizumab vs. DMARD kezelés*

A DMARD kezeléshez viszonyított költség-hatékonyság 8,9 mFt/QALY, és 1,297 QALY nyereséget jelent átlagosan a betegeknek. (20. Táblázat)

7.2.1.2 *Nem-biológiai DMARD kezelés elégtelenség után*

Két egymást követő biológiai kezelés esetében (TNF-alfa gátló-rituximab vs. tocilizumab-rituximab) az ICER a 4 167 971 – 6 077 674 Ft/QALY sávban mozog (21-22-23. Táblázat). A TNF-alfa gátlókhöz hasonlítva 0,24 QALY nyereség érhető el. Ez a QALY nyereség hasonló áron érhető el az etanercept és az infliximab esetében (22-23. Táblázat). Még kissé magasabb áron az adalimumab esetében (21. Táblázat).

7.2.1.3 *TNF-alfa gátló kezelés elégtelenség után*

Jelenleg TNF-alfa gátló kezelés után csak a rituximab és az abatacept adható, azonban az abatacept kezelést nem finanszírozza a társadalombiztosítás. Ezért a költség-hatékonysági elemzésbe az abataceptet nem vontuk be. Ebben az indikációban QALY nyereséget (0,403) eredményez a tocilizumab kezelés a rituximabhoz képest, de ugyanakkor a költségek is jelentősen megemelkednek (24. Táblázat). Az ICER 11 791 389 Ft/QALY a társadalmi nézőpontból.

19. Táblázat: Az összes vizsgált kezelési sorrend ICER eredményei

Összehasonlított terápiás sorrend	QALY nyereség	Megtakarítás a direkt eü. költségeknél* Ft	ICER teljes költség Ft/QALY	ICER direkt egészségügyi költség Ft/QALY
1. terápiás sorrend TCL-Tüneti vs. Tüneti	1,279	1 176 215	8 573 143	8 879 464
2. terápiás sorrend TCL-RTX-Tüneti vs. ADL-RTX- Tüneti	0,24	170 119	6 077 674	6 668 826
3. terápiás sorrend TCL-RTX-Tüneti vs. ETN-RTX- Tüneti	0,24	170 119	4 167 971	4 759 124
4. terápiás sorrend TCL-RTX-Tüneti vs. INF-RTX-Tüneti	0,24	170 119	4 901 382	5 492 534
5. terápiás sorrend TCL-Tüneti vs. RTX-Tüneti	0,403	424 336	11 791 389	12 183 932

* A biológiai kezelések költsége nélkül. A megtakarítás a kevesebb egészségügyi erőforrás felhasználásból adódik. Természetesen, ha figyelembe vesszük a biológiai kezelések gyógyszerköltségét is, akkor az együttes hatás a költségek növekedését jelenti.

20. Táblázat: 1. terápiás sorrend Tocilizumab vs. tüneti terápia, költséghasznossági eredmények

Tüneti terápia vs. Tocilizumab - Tüneti terápia	
Inkrementális teljes költség (Ft)	10 966 926
Inkrementális direkt egészségügyi költség (Ft)	11 358 777
Inkrementális gyógyszerköltség (Ft)	12 534 992
Inkrementális QALY	1,279
ICER (teljes költség, Ft/QALY)	8 573 143
ICER (direkt egészségügyi költség, Ft/QALY)	8 879 464
ICER (gyógyszerköltség, Ft/QALY)	9 798 943

21. Táblázat: 2. terápiás sorrend költséghasznossági eredményei

Adalimumab – Rituximab - Tüneti terápia	
vs.	
Tocilizumab – Rituximab - Tüneti terápia	
Inkrementális teljes költség (Ft)	1 460 701
Inkrementális direkt egészségügyi költség (Ft)	1 602 778
Inkrementális gyógyszerköltség (Ft)	1 772 897
Inkrementális QALY	0,240
ICER (teljes költség, Ft/QALY)	6 077 674
ICER (direkt egészségügyi költség, Ft/QALY)	6 668 826
ICER (gyógyszerköltség, Ft/QALY)	7 376 657

22. Táblázat: 3. terápiás sorrend költséghasznossági eredményei

Etanercept - Rituximab - Tüneti terápia	
vs.	
Tocilizumab – Rituximab - Tüneti terápia	
Inkrementális teljes költség (Ft)	1 001 725
Inkrementális direkt egészségügyi költség (Ft)	1 143 802
Inkrementális gyógyszerköltség (Ft)	1 313 922
Inkrementális QALY	0,240
ICER (teljes költség, Ft/QALY)	4 167 971
ICER (direkt egészségügyi költség, Ft/QALY)	4 759 124
ICER (gyógyszerköltség, Ft/QALY)	5 466 955

23. Táblázat: 4. terápiás sorrend költséghasznossági eredményei

Infliximab* - Rituximab - Tüneti terápia	
vs.	
Tocilizumab – Rituximab - Tüneti terápia	
Inkrementális teljes költség (Ft)	1 177 992
Inkrementális direkt egészségügyi költség (Ft)	1 320 069
Inkrementális gyógyszerköltség (Ft)	1 490 189
Inkrementális QALY	0,240
ICER (teljes költség, Ft/QALY)	4 901 382
ICER (direkt egészségügyi költség, Ft/QALY)	5 492 534
ICER (gyógyszerköltség, Ft/QALY)	6 200 366

* Dózis emelésének figyelembe vételével

24. Táblázat: 5. terápiás sorrend költséghasznossági eredményei

Rituximab - Tüneti terápia vs. Tocilizumab - Tüneti terápia	
Inkrementális teljes költség (Ft)	4 751 059
Inkrementális direkt egészségügyi költség (Ft)	4 909 225
Inkrementális gyógyszerköltség (Ft)	5 394 223
Inkrementális QALY	0,403
ICER (teljes költség, Ft/QALY)	11 791 389
ICER (direkt egészségügyi költség, Ft/QALY)	12 183 932
ICER (gyógyszerköltség, Ft/QALY)	13 387 621

7.2.2 A probabilisztikus érzékenységvizsgálat eredményei

A probabilisztikus érzékenységvizsgálat eredményeit két terápiás sorrend esetében közöljük, megmutatva az eredmények megbízhatóságát. Bemutatjuk a tocilizumab és a DMARD kezelés összehasonlításának eredményét. Ezután egy TNF-alfa gátlóval történt összehasonlítás eredményeinek probabilisztikus érzékenység vizsgálatát mutatjuk be, az etanercept-rituximab-tüneti terápia vs. tocilizumab-rituximab-tüneti terápia kezelési stratégiák összehasonlításával.

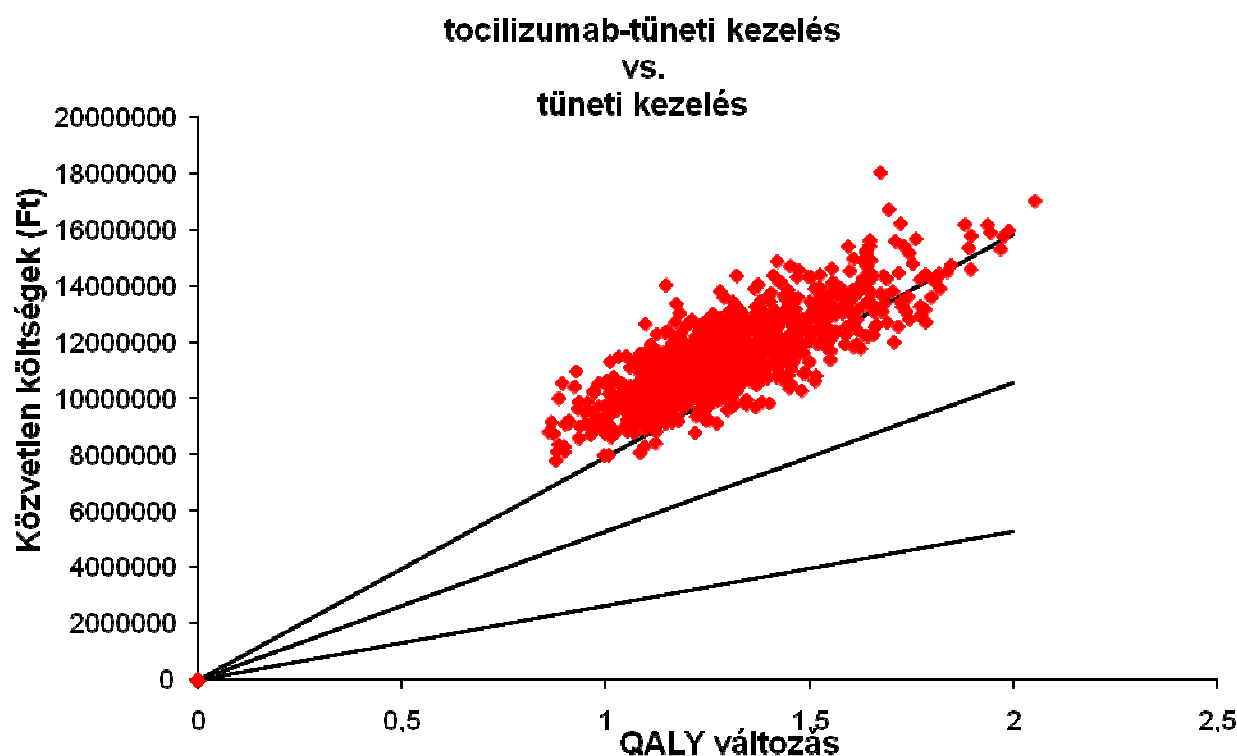
7.2.2.1 Tocilizumab vs. DMARD kezelés

Az érzékenység vizsgálat eredményeit ábrán mutatjuk be (9. ábra). Az elméleti befogadási küszöbértéket (threshold) a 2008-as egy főre jutó GDP érték alapján határoztuk meg (2 637 000). A költségvetési korlátot a GDP többszörös értékeinél vizsgáltuk: 1x-es GDP; 2x-es GDP és 3x-os GDP értékek mellett. Az, hogy a ponthalmaz ebben az esetben kis függőleges és vízszintes kiterjedésű homogén egységes tömböt alkot azt mutatja, hogy a modell belső konzisztenciája jó.

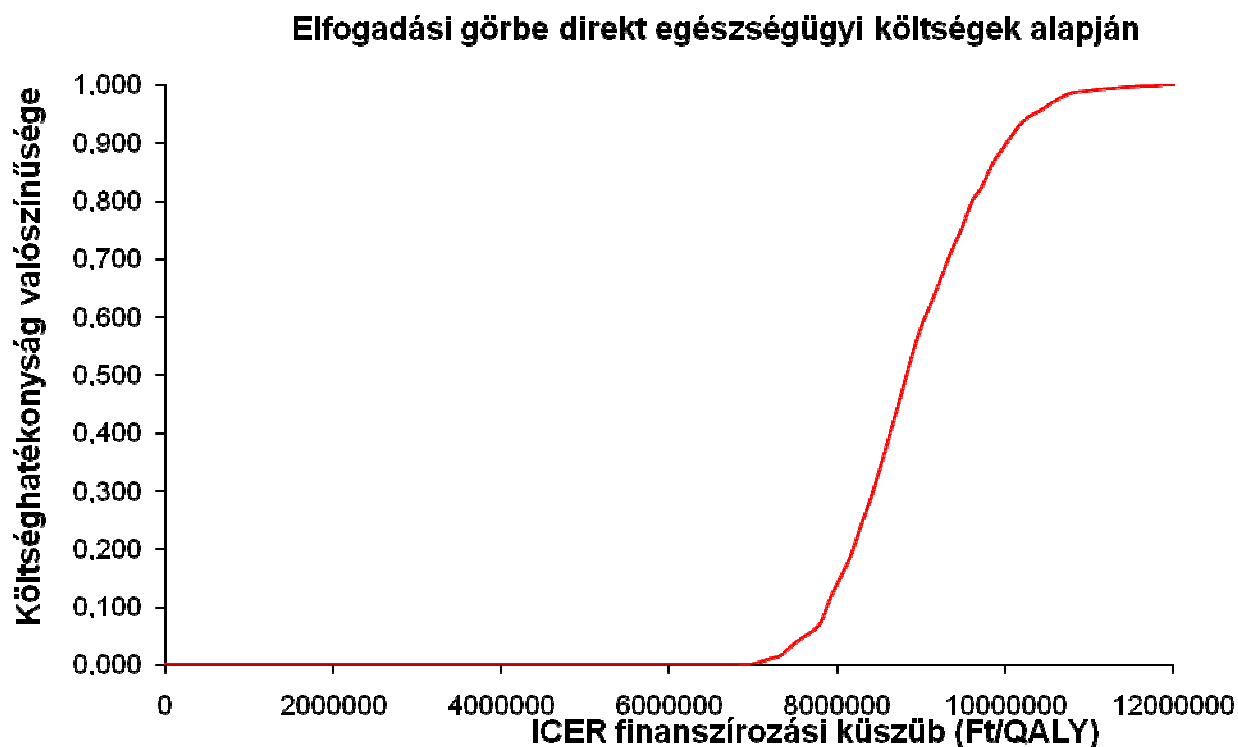
A 10. ábra a finanszírozási döntések szempontjából nagyon fontos információt jelenít meg, nevezetesen az egyes ICER finanszírozási küszöb (Ft / QALY) értékekhez (vízszintes

tengely) tartozó költség-hatékonysági valószínűségeket (függőleges tengely). Attól függően ugyanis, hogy a modell által figyelembe vett végpontok (pl. ACR20 válasz) és más tényezők (pl. a gyógyszer dózis nagysága), az adott eloszláson belül milyen értéket vesznek fel, az egyes ICER értékek mellett más és más a költség-hatékonyság valószínűsége. Ahogy a 8. ábrán haladunk balról-jobbra egyre nő a finanszírozási küszöb és nő annak a valószínűsége is hogy a magasabb érték mellett születik a befogadási döntés. A 9. és 10. ábrán feltüntetett információkat a fejlett befogadáspolitikával rendelkező országok egy részében kiterjedten használják, hiszen ez nem csak azt mutatja meg hogy az egyes terápiás lehetőségek (jelen esetben terápiás sorrendek esetén a finanszírozás től-ig értékei milyen intervallumot fednek le, hanem azt is, hogy milyen az ICER és a költség-hatékonysági valószínűségek megoszlása.

9. ábra A probabilisztikus érzékenység vizsgálat eredménye



10. ábra A probabilisztikus érzékenység vizsgálat eredménye, elfogadási görbe, ICER a direkt egészségügyi költségek alapján számolva



7.2.2.2 TNF-alfa gátló kezelés elégtelenség után

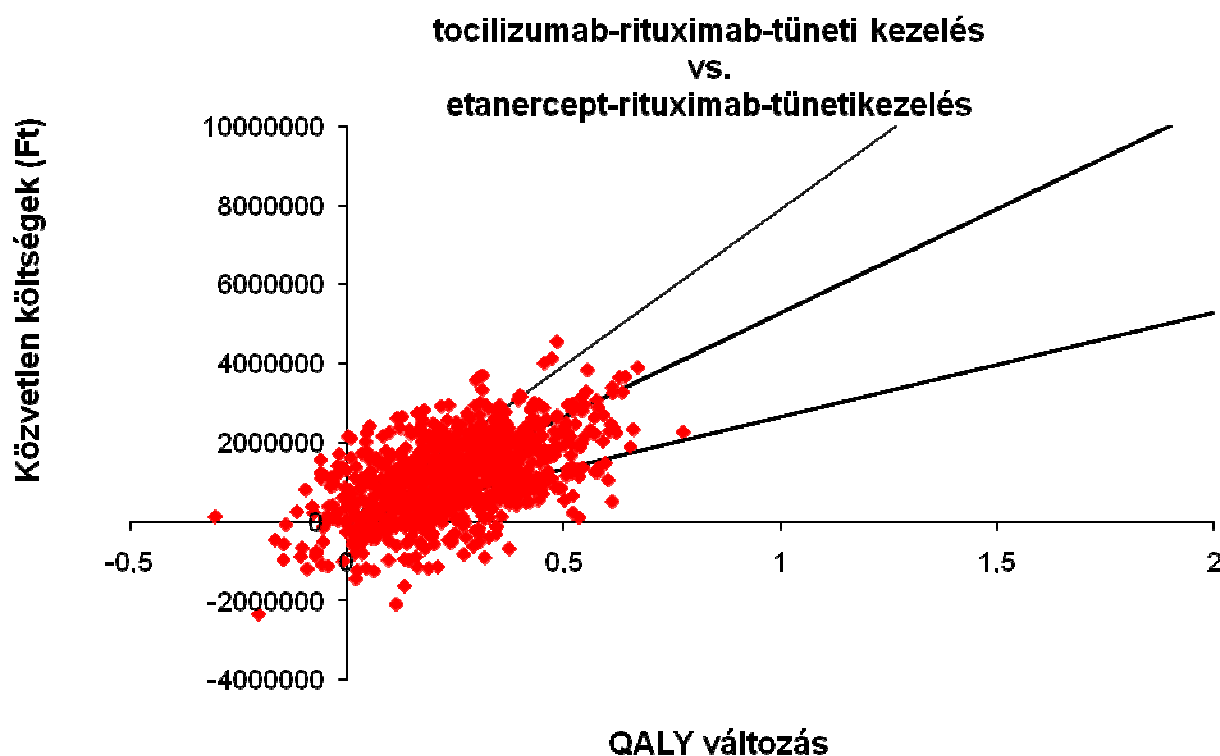
A TNF-alfa gátlókhöz hasonlított érzékenység vizsgálat eredményeit ábrán mutatjuk be (11. ábra). Ebben az esetben véletlenszerűen választottunk ki egy terápiás sorrendet (a 3. terápiás sorrendet) a 3 terápiás sorrend közül. Ezt azért tettük, mert az ábrákon található ponthalmaz alakja nagyon hasonló (közel azonos) lenne, mindössze a ponthalmaz mozogna a függőleges tengely mellett fel-le, attól függően hogy az egyes terápiás sorrendekben milyen az inkrementális költség nagysága (a 21-22-23. Táblázat első sora).

Az elméleti befogadási küszöbértéket (threshold) a 2008-as egy főre jutó GDP érték alapján határoztuk meg (2 637 000). A költségvetési korlátot a GDP többszörös értékeinél vizsgáltuk: 1x-es GDP; 2x-es GDP és 3x-os GDP értékek mellett. A probabilisztikus érzékenység vizsgálat eredményeinek viszonyát a vizsgált finanszírozási küszöbértékekhez a 11. ábra mutatja. Az, hogy a ponthalmaz ebben az esetben (3. terápiás sorrend) és az összes többi esetben (2. és 4. terápiás sorrend) is kis függőleges és vízszintes kiterjedésű homogén egységes tömböt alkot azt mutatja, hogy a modell belső konzisztenciája jó.

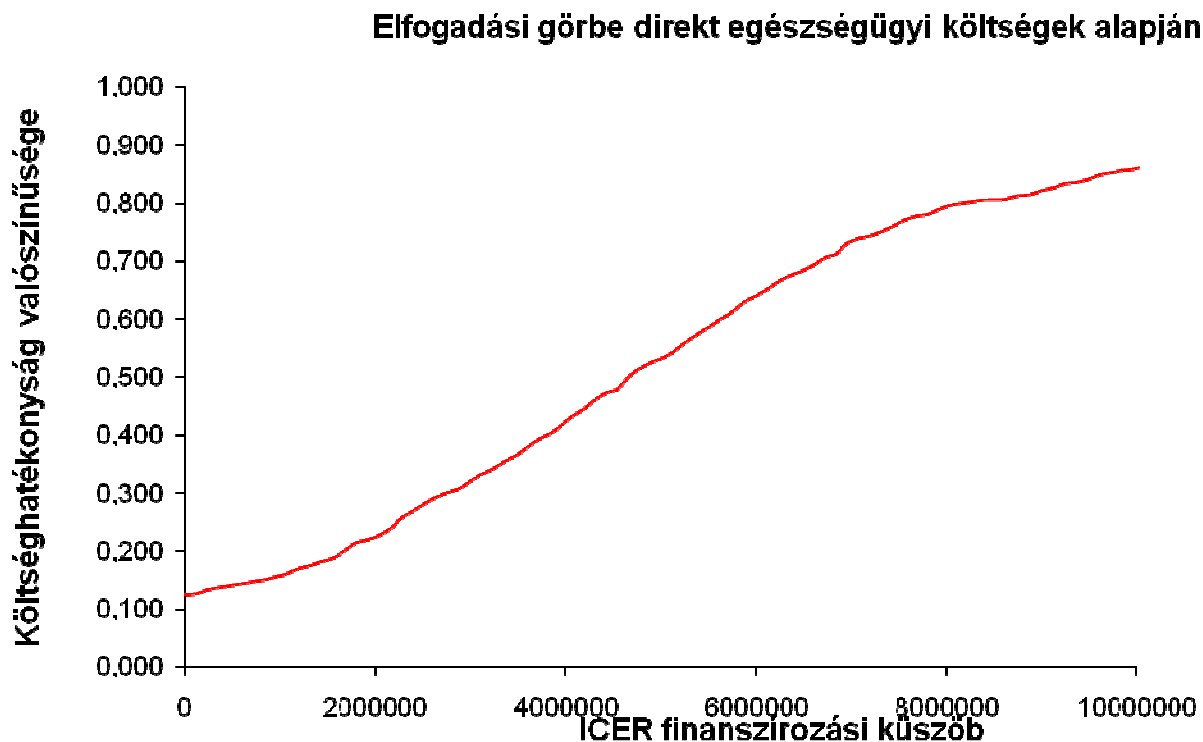
A 12. ábra a finanszírozási küszöb és a költséghatékonyság valószínűségének kapcsolatát mutatja meg a TNF-alfa gátlókkal való összehasonlításban. Az ábra általános jellemzőit az előző pontban már részletesen bemutattunk.

A 12. ábra jobb oldalán a nulla pontban került feltüntetésre az az eset, amikor 1 QALY nyereség 0,12 eséllyel nulla Ft felhasználásával állítható elő. (Ismételten felhívjuk a figyelmet hogy az ábra a 3. terápiás sorrendre vonatkozik.) Ez helyzet állhat elő abban az esetben például amikor a vizsgált outcome-ok (azonos átlag érték mellett) jelentősen eltérnek a mért populációs átlagtól, azonos (vagy kisebb) gyógyszerfelhasználás (pl. kisebb testtömeg miatt) mellett. Ahogy a 12. ábrán haladunk balról-jobbra egyre nő a finanszírozási küszöb és nő annak a valószínűsége is hogy a magasabb érték mellett születik a befogadási döntés.

11. ábra A probabilisztikus érzékenység vizsgálat eredménye, TNF-alfa gátló kezeléshez hasonlítva



12. ábra A probabilisztikus érzékenység vizsgálat eredménye, elfogadási görbe, ICER a direkt egészségügyi költségek alapján számolva, TNF-alfa gátló kezeléshez hasonlítva



7.3 Következtetések

A költség-hatékonysági modell eredményei szerint a tocilizumab kezelés növekményi költség-hatékonysági hányadosa a TNF-alfa gátló kezelésekhez hasonlítva 0-hoz közeli értékeket vesz fel, ami azt jelenti ezeknek a gyógyszereknek a költség-hatékonysága nagyon hasonló. Az infliximab esetében figyelembe vettük, az alkalmazási előirat által megengedett dózis emelést is. A dózis emelés tényét és mértékét számos irodalmi adat is alátámasztja. A számítások során RCT-n¹¹² alapuló eredményeket használtunk, ahol az átlagos dózis 3,8 mg/kg volt. Ezzel a megközelítéssel nem értékeltük felül a dózisemelés mértékét és így a költségeket (ami kedvező lenne a tocilizumab költség-hatékonyságára nézve), mert a nem RCT irodalmi adatok ennél magasabb átlagos dózist is mutatnak.

Az elégtelen TNF-alfa gátló kezelés utáni indikációban csak rituximabbal hasonlítottuk össze a tocilizumabot, mert ebben az indikációban csak ez a biológiai szer kap támogatást. Tocilizumab kezeléssel egészség-nyereség érhető el ebben az esetben, de a költségek magasabbak, ami magas költség-hatékonysági rátát eredményez.

8 A tocilizumab rheumatoid arthritis indikációban történő társadalombiztosítási befogadásának költségvetési hatás-elemzése (Brodsky Valentin)

8.1 Módszer

A költségvetési hatás értékelésére vonatkozóan a hazai egészség-gazdaságtani irányelv csak az időtáv meghatározásában rendelkezik (9.1 pont)². A költségvetési hatás értékelésekor a vonatkozó nemzetközi irányelveket és ajánlásokat^{4,95} vettük figyelembe.

8.1.1 Időtáv és figyelembe vett költségek

A módszertani ajánlásoknak és a hazai irányelvnek megfelelően 3 éves időtávon értékeljük a tocilizumab kezelés költségvetési hatását. Csak a gyógyszerkasszát érintő hatásokkal számolunk. Nem alkalmazunk diszkontálást, mert a nominális érték könnyebben összevethető a költségvetéssel. A különböző biológiai kezelések adagolását és az éves gyógyszerköltségeket táblázatban foglaltuk össze.

25. táblázat A biológiai kezelések adagolása, és éves gyógyszerköltsége

Gyógyszer	Kiszerelés	Ár (Ft)	Adagolás	Éves költség
Adalimumab	2x40 mg	276 518	40 mg-os injekció/2 hét*	3 594 734
Etanercept	4x25 mg	144 218	2*25 mg-os inj/hét	3 749 668
Infliximab	100 mg	154 278	8x3 palack infúzió/év*	3 702 672
Rituximab	500 mg	363 130	2*1000 mg-os infúzió/év	2 905 040
Tocilizumab	400 mg, 80 mg	553 Ft/mg**	8 mg/kg/4 hét***	4 029 353

*dózis emelés nélkül, az 1. évben

** 500 Ft/mg termelői ár alapján számolt bruttó fogyasztói ár, a finanszírozó által számolt ár ettől kismértékben eltérhet

*** Alkalmanként 1 palack 400mg-os és 2 palack 80mg-os kiszereléssel számolva

8.1.2 Biológiai kezelést kapó betegek száma, és növekedési üteme

Az OEP forgalmi adatok alapján összeszámoltuk 2006-2008 között az egyes TNF-alfa gátló kezelések (adalimumab, etanercept, infliximab) éves forgalmát. A TNF-alfa gátló kezelések több indikációban voltak adhatóak ebben az időszakban, azonban reumatológiai betegségek közül csak RA-ban kaphatták a betegek kiemelt indikáció alapján. A többi reumatológiai betegség esetében egyedi méltányosság alapján történt a finanszírozás. Ezért a forgalmi adatok közül csak a kiemelt jogcímen felírt biológiai kezelésekkel számoltunk. A Crohn betegségben alkalmazott biológiai kezelések forgalmát a rendelkezésre álló adatok alapján nem tudtuk elkülöníteni, ezért csak becsülni tudjuk ennek arányát, az OEP egy korábbi tanulmánya alapján. De ennek hatása nem jelentős, mert csak a vizsgált időszak (2006-2008) utolsó hónapját érinti.⁵ A Chron betegség finanszírozása 2008. november 22-től nem HBCS alapján történik, ezért a 2008-as forgalmi adatokban már megjelenik az ebben az indikációban felírt infliximab is. 100 beteget feltételezve⁵ időarányosan, 4 ampullával számolva kezelésként, ez $100 \cdot 4 \cdot 7/12 = 233$ dobozt jelent. Ezzel korrigáltuk a 2008-as forgalmi adatokat.

A forgalmi adatokat és az abból becsült betegszámot összevetettük a korábbi OEP tanulmány adataival. Ebben a betegszámra vonatkozóan 2007-es adatok vannak megadva. Számításunk szerint a publikus OEP forgalmi adatok alapján, a felírt dobozszám szerint 2007-ben 2,9 milliárd Ft volt a kifizetett támogatás. Ez közel hasonló az OEP tanulmányban szereplő 2,8 milliárd Ft-os értékhez. Azonban az általunk becsült TNF-alfa kezelést kapó betegek száma és az OEP tanulmány betegszáma eltér egymástól 892 vs. 1 186. Ennek az eltérésnek az oka feltehetően az, hogy a betegek egy része nem kapja a teljes évben a kezelést. Mivel elemzésünkben teljes éves költséggel számolunk betegenként, ezért a kifizetett támogatás összegében ugyanarra az eredményre jutunk az eltérő betegszám ellenére.

A rituximab alkalmazható onkológiai indikációban is. A forgalmi adatok alapján feltehetően a forgalom döntő része az onkológiai alkalmazásban történik, ezért ebben az esetben becsültük a betegszámot. Irodalmi adatok alapján megbecsültük a TNF-alfa kezeléssel lemorzsolódó betegek arányát, és azzal feltételezéssel éltünk, hogy ezeknek a betegeknek az 50%-a kerül rituximab kezelésre. A lemorzsolódás éves aránya 14,5% mind Geborek és munkatársainak vizsgálata⁵⁵, mind az irodalmi áttekintésünk eredményei alapján (58. Táblázat).

A biológiai kezelések - adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab – dobozforgalmát és a kezelést kapó betegek becsült számát táblázatban foglaltuk össze (26. táblázat). A betegek

száma lineáris növekedési ütemet mutat minden gyógyszer esetében, a biológiai kezelést kapó betegek éves növekedési üteme átlagosan 696 beteg, amelyből 649 a TNF-alfa gátló kezelések és 47 a rituximab (13. ábra).

A három TNF-alfa gátló kezelés növekedési üteme hasonló és piaci részarányuk is hasonló. A rituximab kezelés piaci aránya becslésünk szerint kisebb, a későbbi piaci bevezetés és az eltérő indikáció miatt.

26. táblázat TNF-alfa gátlók forgalma 2006-2008 és a kezelést kapó betegek száma

		2006		2007		2008	
	Adagolás	Doboz*	Beteg	Doboz*	Beteg	Doboz*	Beteg
REMICADE	3 mg/kg	2048	139	3 852	262	7 365**	501
ENBREL 25 mg	50 mg/hét	1414	54	1 408	54	1435,5	55
ENBREL 50 mg	50 mg/hét	223	17	3 080	237	5564	428
HUMIRA	40 mg/2 hét	96	7	4 406	339	6 914	532
MABTHERA***	2x1000 mg				65		110

forrás: OEP forgalmi adatok

2008: <http://www.oep.hu/pls/portal/url/ITEM/641FA8E641658F30E040A8C0CB3216EE>

2007: <http://www.oep.hu/pls/portal/url/ITEM/519324ABB0830DA5E040A8C0CB3207DE>

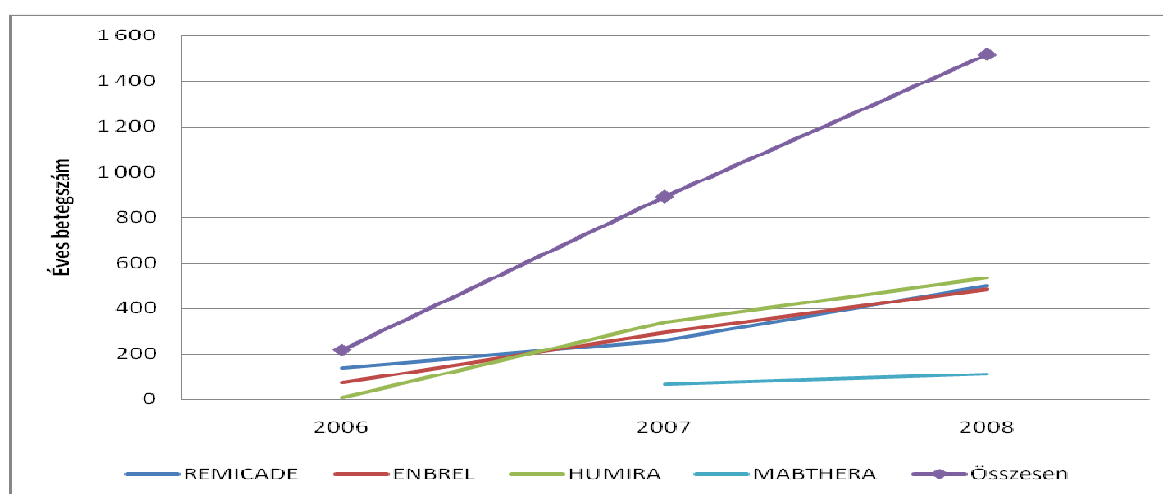
2006: <http://www.oep.hu/pls/portal/url/ITEM/3CCA75002A41E80AE040A8C0CB320852>

* kiemelt jogcímen

** egy hónapi Crohn indikációban felírt dobozszámmal korrigált adat

*** becsült adat

13. ábra TNF-alfa gátló kezelést kapó betegek száma



8.1.3 Tocilizumab kezelést kapó betegek számának várható alakulása

A tocilizumab kezelés hasonló indikációban adható, mint a TNF-alfa gátlók és a rituximab. Klinikai hatásosságuk és a kezelés biztonsága is hasonló. Az éves kezelési költségek sem térnek el lényegesen.

Ennek alapján megalapozottnak tűnik az a feltételezés, hogy a tocilizumab kezelést kapó betegek száma hasonlóan fog alakulni, mint a biológiai kezelést kapó betegek száma. A kezelésben részesülő betegek számát a két indikációnak megfelelően külön-külön becsüljük; a) a TNF-alfa gátlók; illetve b) a rituximab növekedési üteme alapján (649 illetve 47 beteg/év).

A betegszám becslésekor két szélsőséges lehetőséget vettünk figyelembe:

- I. **Gyorsuló növekedés:** A biológiai kezelésben részesülő betegek száma és növekedési üteme is növekszik, a tocilizumab kezelést kapó betegek száma a biológiai kezelésekhez hasonló mértékben, és azonos abszolút értékkel, fog növekedni. A biológiai kezelést kapó betegek számának növekedése felgyorsul.
- II. **Változatlan növekedés:** A biológiai kezelést kapó betegek száma növekszik, azonban a növekedési üteme nem változik, a tocilizumab piacra kerülése után a betegszám növekedés nem négy, hanem öt biológiai szer között oszlik meg, azaz a tocilizumab részesedése relatíve nő más szerek részesedése csökken.

8.2 Eredmények

8.2.1 Eredménytelen nem-biológiai DMARD kezelés után

A tocilizumab kezelésben részesülő betegek száma az első évben becslésünk szerint 162-216 beteg között várható. A harmadik évben a betegszám becslésünk szerint 487-649 fő között várható (27-28 Táblázat). A gyógyszerkasszázt érintő kiadásokat táblázatban foglaltuk össze (29. Táblázat).

27. Táblázat A biológiai kezelésben részesülő betegek számának alakulása gyorsuló piaci növekedés esetében, eredménytelen nem-biológiai DMARD kezelés utáni indikációban

Gyógyszer	Betegek száma			
	2008	1. év	2. év	3. év
Remicade	501	717	934	1 150
Enbrel	483	700	916	1 132
Humira	532	748	964	1 181
RoActemra	0	216	433	649
Összesen	1 516	2 381	3 247	4 112

28. Táblázat A biológiai kezelésben részesülő betegek számának alakulása változatlan piaci növekedés esetében, eredménytelen nem-biológiai DMARD kezelés utáni indikációban

Gyógyszer	Betegek száma			
	2008	1. év	2. év	3. év
Remicade	501	663	825	988
Enbrel	483	645	808	970
Humira	532	694	856	1 019
RoActemra	0	162	324	487
Összesen	1 516	2 165	2 814	3 463

29. Táblázat A gyógyszerkasszárt érintő kiadások nominális alakulása, eredménytelen nem-biológiai DMARD kezelés utáni indikációban

	Költségvetési hatás (Ft)			
	2008	1. év	2. év	3. év
RoActemra nincs a piacon – biológiai kezelések költsége (Ft)	5 346 953 252	7 636 386 627	9 925 820 002	12 215 253 377
Gyorsuló növekedés – biológiai kezelések költsége (Ft)	5 346 953 252	8 507 959 298	11 668 965 343	14 829 971 388
Változatlan növekedés – biológiai kezelések költsége (Ft)	5 346 953 252	7 717 707 786	10 088 462 320	12 459 216 854
Költségvetési hatás gyorsuló növekedés esetén (Ft)	-	871 572 670	1 743 145 341	2 614 718 011
Költségvetési hatás változatlan növekedés esetén (Ft)	-	81 321 159	162 642 318	243 963 477

8.2.2 Eredménytelen TNF-alfa gátló kezelés után

Eredménytelen TNF-alfa gátló kezelés után, csak a MabThera és a RoActemra kezelésen lévő betegek számát vizsgáljuk. A 30. és 31. Táblázat első sorában a TNF-alfa gátló terápiában részesülő betegek számát tüntettük fel. Gyorsuló növekedés esetén a RoActemra kezelést kapó betegek száma hasonló ütemben növekszik, mint a MabThera kezelést kapó betegek száma. Változatlan növekedés mellett a két biológiai szer növekedési üteme hasonló mint alap esetben a MabTheranak.

30. Táblázat *A biológiai kezelésben részesülő betegek számának alakulása gyorsuló piaci növekedés esetében, eredménytelen TNF-alfa gátló kezelés után*

Gyógyszer	Betegek száma			
	2008	1. év	2. év	3. év
TNF-alfa*	1 516	2 165	2 814	3 436
MabThera	110	157	204	251
RoActemra	0	47	94	141
Összesen	110	204	298	392

*TNF-alfa elégtelenség utáni alkalmazás nem szerepel az alkalmazási előírásban, ezért itt nem számolunk velük. Azonban a MabThera és a RoActemra forgalmának becslése ezen alapul, ezért szerepel a táblázatban.

31. Táblázat *A biológiai kezelésben részesülő betegek számának alakulása változatlan piaci növekedés esetében, eredménytelen TNF-alfa gátló kezelés után*

Gyógyszer	Betegek száma			
	2008	1. év	2. év	3. év
TNF-alfa*	1 516	2 165	2 814	3 463
MabThera	110	134	158	182
RoActemra		23	46	69
Összesen	110	157	204	251

*TNF-alfa elégtelenség utáni alkalmazás nem szerepel az alkalmazási előírásban, ezért itt nem számolunk velük. Azonban a MabThera és a RoActemra forgalmának becslése ezen alapul, ezért szerepel a táblázatban.

32. Táblázat A gyógyszerkasszárt érintő kiadások nominális alakulása, TNF-alfa gátló
elégelenség utáni indikációban

	Költségvetési hatás (Ft)			
	2008	1. év	2. év	3. év
RoActemra nincs a piacon – biológiai kezelések költsége (Ft)	319 309 396	455 981 446	592 653 495	729 325 545
Gyorsuló növekedés – biológiai kezelések költsége (Ft)	319 309 396	645 361 018	971 412 640	1 297 464 262
Változatlan növekedés – biológiai kezelések költsége (Ft)	319 309 396	481 705 465	644 101 535	806 497 605
Költségvetési hatás gyorsuló növekedés esetén (Ft)	-	189 379 572	378 759 144	568 138 717
Költségvetési hatás változatlan növekedés esetén (Ft)	-	25 724 020	51 448 040	77 172 060

8.3 Következtetések

A tocilizumab várható forgalmának becslésekor a már forgalomban lévő biológiai kezelések növekedési ütemét vettük alapul. Azzal a feltételezéssel élve, hogy a tocilizumab növekedési üteme hasonlóan fog alakulni, mint a már forgalomban lévő biológiai gyógyszereké, a várható költségvetési hatás eredménytelen nem-biológiai DMARD kezelés utáni indikációban 0,87 milliárd Ft az 1., 1,74 milliárd Ft a 2. és 2,61 milliárd Ft a 3. évben.

9 Irodalom

- 1- British Society of Rheumatology: Effect of a second course of anti-TNF therapy on HAQ following lack of response to the first course. Additional analysis submitted to NICE for the Technology Appraisal of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=388070> Last Accessed: 2007.03.09.
- 2- Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve az egészség-gazdaságtani elemzések készítéséhez. Egészségügyi Közlöny. 2002; **52**, 1314-1333.
- 3- A Reumatológiai és Fizioterápiás Szakmai Kollégium bizonyítékokon alapuló szakmai protokollja Módszertani levél a biológiai terápiák gyulladásos reumatológiai betegségekben történő alkalmazásáról Második, módosított változat. Magyar Reumatológia. 2005; **46**, 199-255.
- 4- Patented Medicine Prices Review Board: Guidelines for Conducting Pharmaceutical Budget Impact Analyses for Submission to Public Drug Plans in Canada. <http://www.pmprb-cepmb.gc.ca/CMFiles/BIA-may0738LVV-5282007-5906.pdf> letöltve: 2008. április 10. . 2007.
- 5- Reumatológiai, bőrgyógyászati és gasztroenterológiai kórképek biológiai terápiájának finanszírozási koncepciója (Döntés-előkészítő tanulmány) Országos Egészségbiztosítási Pénztár Gyógyszerügyi Főosztály; 2007.
- 6- Abe, T., Takeuchi, T., Miyasaka, N., és *mtsai*. A multicenter, double-blind, randomized, placebo controlled trial of infliximab combined with low dose methotrexate in Japanese patients with rheumatoid arthritis. The Journal of rheumatology. 2006; **33**, 37-44.
- 7- Adomaviciute, D., Pileckyte, M., Baranauskaite, A., és *mtsai*. Prevalence survey of rheumatoid arthritis and spondyloarthropathy in Lithuania. Scand J Rheumatol. 2008; **37**, 113-119.
- 8- Alamanos, Y., Voulgari, P. V., Drosos, A. A. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 american college of rheumatology criteria: a systematic review. Seminars in arthritis and rheumatism. 2006; **36**, 182-188.
- 9- Aletaha, D., Landewe, R., Karonitsch, T., és *mtsai*. Reporting disease activity in clinical trials of patients with rheumatoid arthritis: EULAR/ACR collaborative recommendations. Ann Rheum Dis. 2008; **67**, 1360-1364.
- 10- Aletaha, D., Funovits, J., Ward, M. M., és *mtsai*. Perception of improvement in patients with rheumatoid arthritis varies with disease activity levels at baseline. Arthritis Rheum. 2009; **61**, 313-320.
- 11- Anderson, J. J., Wells, G., Verhoeven, A. C., és *mtsai*. Factors predicting response to treatment in rheumatoid arthritis: the importance of disease duration. Arthritis Rheum. 2000; **43**, 22-29.
- 12- Andrianakos, A., Trontzas, P., Christoyannis, F., és *mtsai*. Prevalence and management of rheumatoid arthritis in the general population of Greece--the ESORDIG study. Rheumatology (Oxford). 2006; **45**, 1549-1554.
- 13- Bansback, N., Ara, R., Karnon, J., és *mtsai*. Economic evaluations in rheumatoid arthritis: a critical review of measures used to define health States. Pharmacoeconomics. 2008; **26**, 395-408.
- 14- Bansback, N. J., Brennan, A., Ghatnekar, O. Cost effectiveness of adalimumab in the treatment of patients with moderate to severe rheumatoid arthritis in Sweden. Ann Rheum Dis. 2005; **64**, 995-1002.

- 15- Bansback, N. J., Regier, D. A., Ara, R., *és mtsai.* An overview of economic evaluations for drugs used in rheumatoid arthritis: focus on tumour necrosis factor-alpha antagonists. *Drugs.* 2005; **65**, 473-496.
- 16- Barbieri, M., Wong, J. B., Drummond, M. The cost effectiveness of infliximab for severe treatment-resistant rheumatoid arthritis in the UK. *Pharmacoeconomics.* 2005; **23**, 607-618.
- 17- Barton, P., Jobanputra, P., Wilson, J., *és mtsai.* The use of modelling to evaluate new drugs for patients with a chronic condition: the case of antibodies against tumour necrosis factor in rheumatoid arthritis. *Health technology assessment (Winchester, England).* 2004; **8**, iii, 1-iii,91.
- 18- Bathon, J. M., Martin, R. W., Fleischmann, R. M., *és mtsai.* A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *The New England journal of medicine.* 2000; **343**, 1586-1593.
- 19- Baumgartner, S. W., Paulus, H. E., Burch, F., *és mtsai.* A study to determine the safety of etanercept (Enbrel) in patients with rheumatoid arthritis who have concomitant comorbid conditions. *Arthritis and Rheumatism;* 2004. p. S660-661.
- 20- Bentley, M. J., Reed, G. W. Simplified composite disease activity measures in rheumatoid arthritis: should they be used in standard care? *Clin Exp Rheumatol.* 2008; **26**, 358-366.
- 21- Boggs R, S. N., Ashraf T. Estimating health utility from a physical function assessment in rheumatoid arthritis (RA) patients treated with adalimumab (HUMIRA). *International Society of Pharmacoeconomics and Outcomes Research;* 2002.
- 22- Breedveld, F. C., Weisman, M. H., Kavanaugh, A. F., *és mtsai.* The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis and Rheumatism.* 2006; **54**, 26-37.
- 23- Brennan, A., Bansback, N., Reynolds, A., *és mtsai.* Modelling the cost-effectiveness of etanercept in adults with rheumatoid arthritis in the UK. *Rheumatology (Oxford, England).* 2004; **43**, 62-72.
- 24- Brennan, A., Bansback, N., Nixon, R., *és mtsai.* Modelling the cost effectiveness of TNF-alpha antagonists in the management of rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Registry. *Rheumatology (Oxford).* 2007; **46**, 1345-1354.
- 25- Brocq, O., Roux, C. H., Albert, C., *és mtsai.* TNFalpha antagonist continuation rates in 442 patients with inflammatory joint disease. *Joint Bone Spine.* 2007; **74**, 148-154.
- 26- Brodsky, V., Péntek, M., Májer, I., *és mtsai.* A rheumatoid arthritis terápiájában alkalmazott első TNF-alfa gátló kezelés egészség-gazdaságtani elemzése Budapesti Corvinus Egyetem, Közszolgálati Tanszék, Egészség-gazdaságtani és Technológiaelemzési Kutatóközpont HUNHTA. 2007.
- 27- Brodsky, V., Péntek, M., Gulácsi, L. Efficacy of adalimumab, etanercept, and infliximab in psoriatic arthritis based on ACR50 response after 24 weeks of treatment. *Scandinavian journal of rheumatology.* 2008; *közlésre elfogadva.*
- 28- Bruce, B., Fries, J. F. The Stanford Health Assessment Questionnaire: Dimensions and Practical Applications. *Health QualLife Outcomes.* 2003; **1**, 20.
- 29- Bruce, B., Fries, J. F. The Stanford Health Assessment Questionnaire: a review of its history, issues, progress, and documentation. *The Journal of rheumatology.* 2003; **30**, 167-178.

- 30- Bucher, H. C., Guyatt, G. H., Griffith, L. E., *és mtsai*. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1997; **50**, 683-691.
- 31- Chen, Y. F., Jobanputra, P., Barton, P., *és mtsai*. A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2006; **10**, iii-xiii, 1.
- 32- Choi, H. K., Seeger, J. D., Kuntz, K. M. A cost-effectiveness analysis of treatment options for patients with methotrexate-resistant rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 2000; **43**, 2316-2327.
- 33- Choi, H. K., Seeger, J. D., Kuntz, K. M. A cost effectiveness analysis of treatment options for methotrexate-naïve rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*. 2002; **29**, 1156-1165.
- 34- Clark, W., Jobanputra, P., Barton, P., *és mtsai*. The clinical and cost-effectiveness of anakinra for the treatment of rheumatoid arthritis in adults: a systematic review and economic analysis. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2004; **8**, iii-x, 1.
- 35- Cohen, S. B., Emery, P., Greenwald, M. W., *és mtsai*. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis and Rheumatism*. 2006; **54**, 2793-2806.
- 36- Combe, B., Codreanu, C., Fiocco, U., *és mtsai*. Etanercept and sulfasalazine, alone and combined, in patients with active rheumatoid arthritis despite receiving sulfasalazine: a double-blind comparison. *Ann Rheum Dis*. 2006; **65**, 1357-1362.
- 37- Combe, B. Progression in early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009; **23**, 59-69.
- 38- Cush, J. J. Early rheumatoid arthritis -- is there a window of opportunity? *J Rheumatol Suppl*. 2007; **80**, 1-7.
- 39- den Broeder, A. A., van de Putte, L. B., Rau, R., *és mtsai*. A single dose, placebo controlled study of the fully human anti-tumor necrosis factor-alpha antibody adalimumab (D2E7) in patients with rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*. 2002; **29**, 2288-2298.
- 40- Durez, P., Nzeusseu, T. A., Lauwerys, B. R., *és mtsai*. A randomised comparative study of the short term clinical and biological effects of intravenous pulse methylprednisolone and infliximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment. *Ann Rheum Dis*. 2004; **63**, 1069-1074.
- 41- Edwards, J. C., Szczepanski, L., Szechinski, J., *és mtsai*. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *The New England journal of medicine*. 2004; **350**, 2572-2581.
- 42- Elliott, M. J., Maini, R. N., Feldmann, M., *és mtsai*. Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis. *Lancet*. 1994; **344**, 1105-1110.
- 43- Emery, P., Fleischmann, R., Filipowicz-Sosnowska, A., *és mtsai*. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis and Rheumatism*. 2006; **54**, 1390-1400.
- 44- Emery, P., Fleischmann, R., Martin-Mola, E., *és mtsai*. Prolonged efficacy of rituximab in rheumatoid arthritis patients with with an inadequate response to methotrexate: 1 year follow-up of a subset of patients receiving a single course in a

- controlled trial (DANCER trial). *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2006; **65**, 190-190.
- 45- Emery, P., Kosinski, M., Li, T., *és mtsai*. Treatment of rheumatoid arthritis patients with abatacept and methotrexate significantly improved health-related quality of life. *The Journal of rheumatology*. 2006; **33**, 681-689.
 - 46- Emery, P., Breedveld, F. C., Hall, S., *és mtsai*. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet*. 2008; **372**, 375-382.
 - 47- Emery, P., Keystone, E., Tony, H. P., *és mtsai*. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2008; **67**, 1516-1523.
 - 48- Farahani, P., Levine, M., Goeree, R. A comparison between integrating clinical practice setting and randomized controlled trial setting into economic evaluation models of therapeutics. *J Eval Clin Pract*. 2006; **12**, 463-470.
 - 49- Feitsma, A. L., van der Helm-van Mil, A. H., Huizinga, T. W., *és mtsai*. Protection against rheumatoid arthritis by HLA: nature and nurture. *Ann Rheum Dis*. 2008; **67 Suppl 3**, iii61-63.
 - 50- Felson, D. T., Anderson, J. J., Boers, M., *és mtsai*. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995; **38**, 727-735.
 - 51- Furst, D. E., Schiff, M. H., Fleischmann, R. M., *és mtsai*. Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). *The Journal of rheumatology*. 2003; **30**, 2563-2571.
 - 52- Furst, D. E., Keystone, E. C., Kirkham, B., *és mtsai*. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2008. *Ann Rheum Dis*. 2008; **67 Suppl 3**, iii2-25.
 - 53- Gabriel, S., Drummond, M., Maetzel, A., *és mtsai*. OMERACT 6 Economics Working Group report: a proposal for a reference case for economic evaluation in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2003; **30**, 886-890.
 - 54- Gabriel, S. E. Why do people with rheumatoid arthritis still die prematurely? *Ann Rheum Dis*. 2008; **67 Suppl 3**, iii30-34.
 - 55- Geborek, P., Crnkic, M., Petersson, I. F., *és mtsai*. Etanercept, infliximab, and leflunomide in established rheumatoid arthritis: clinical experience using a structured follow up programme in southern Sweden. *Ann Rheum Dis*. 2002; **61**, 793-798.
 - 56- Genovese, M. C. Sustained Improvements Through 18 Months with Abatacept in Rheumatoid Arthritis Patients with an Inadequate Response to Anti-TNF Therapy. *ACR*. 2005.
 - 57- Genovese, M. C., Becker, J. C., Schiff, M., *és mtsai*. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med*. 2005; **353**, 1114-1123.
 - 58- Genovese, M. C., McKay, J. D., Nasonov, E. L., *és mtsai*. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis Rheum*. 2008; **58**, 2968-2980.

- 59- Goekoop-Ruiterman, Y. P., de Vries-Bouwstra, J. K., Allaart, C. F., *és mtsai*. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005; **52**, 3381-3390.
- 60- Guillemin, F., Durieux, S., Daures, J. P., *és mtsai*. Costs of rheumatoid arthritis in France: a multicenter study of 1109 patients managed by hospital-based rheumatologists. *The Journal of rheumatology.* 2004; **31**, 1297-1304.
- 61- Hanova, P., Pavelka, K., Dostal, C., *és mtsai*. Epidemiology of rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis and gout in two regions of the Czech Republic in a descriptive population-based survey in 2002-2003. *Clin Exp Rheumatol.* 2006; **24**, 499-507.
- 62- Héjj, G. Reumatológia a számok tükrében. *Magy Reum.* 2008; **49**, 70-82.
- 63- Jadad, A. R., Moore, R. A., Carroll, D., *és mtsai*. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Controlled clinical trials.* 1996; **17**, 1-12.
- 64- Jobanputra, P., Barton, P., Bryan, S., *és mtsai*. The effectiveness of infliximab and etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health technology assessment (Winchester, England).* 2002; **6**, 1-110.
- 65- John, H., Kitas, G., Toms, T., *és mtsai*. Cardiovascular co-morbidity in early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2009; **23**, 71-82.
- 66- Johnsen, A. K., Schiff, M. H., Mease, P. J., *és mtsai*. Comparison of 2 doses of etanercept (50 vs 100 mg) in active rheumatoid arthritis: a randomized double blind study. *The Journal of rheumatology.* 2006; **33**, 659-664.
- 67- Kavanaugh, A., St Clair, E. W., McCune, W. J., *és mtsai*. Chimeric anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody treatment of patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate therapy. *The Journal of rheumatology.* 2000; **27**, 841-850.
- 68- Keystone, E. C., Kavanaugh, A. F., Sharp, J. T., *és mtsai*. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis and Rheumatism.* 2004; **50**, 1400-1411.
- 69- Kielhorn, A., Porter, D., Diamantopoulos, A., *és mtsai*. UK cost-utility analysis of rituximab in patients with rheumatoid arthritis that failed to respond adequately to a biologic disease-modifying antirheumatic drug. *Curr Med Res Opin.* 2008; **24**, 2639-2650.
- 70- Kiss, C. G., Lovei, C., Suto, G., *és mtsai*. Prevalence of rheumatoid arthritis in the South-Transdanubian region of Hungary based on a representative survey of 10,000 inhabitants. *The Journal of rheumatology.* 2005; **32**, 1688-1690.
- 71- Klareskog, L., van der, H. D., de Jager, J. P., *és mtsai*. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2004; **363**, 675-681.
- 72- Kobelt, G., Eberhardt, K., Jonsson, L., *és mtsai*. Economic consequences of the progression of rheumatoid arthritis in Sweden. *Arthritis Rheum.* 1999; **42**, 347-356.
- 73- Kobelt, G., Jonsson, L., Young, A., *és mtsai*. The cost-effectiveness of infliximab (Remicade) in the treatment of rheumatoid arthritis in Sweden and the United Kingdom based on the ATTRACT study. *Rheumatology (Oxford).* 2003; **42**, 326-335.
- 74- Kobelt, G., Eberhardt, K., Geborek, P. TNF inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice: costs and outcomes in a follow up study of patients with

- RA treated with etanercept or infliximab in southern Sweden. *Ann Rheum Dis.* 2004; **63**, 4-10.
- 75- Kobelt, G., Lindgren, P., Lindroth, Y., és mtsai. Modelling the effect of function and disease activity on costs and quality of life in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* (Oxford, England). 2005; **44**, 1169-1175.
 - 76- Kobelt, G., Lindgren, P., Singh, A., és mtsai. Cost effectiveness of etanercept (Enbrel) in combination with methotrexate in the treatment of active rheumatoid arthritis based on the TEMPO trial. *Ann Rheum Dis.* 2005; **64**, 1174-1179.
 - 77- Kobelt, G., Jonsson, B. The burden of rheumatoid arthritis and access to treatment: outcome and cost-utility of treatments. *Eur J Health Econ.* 2008; **8 Suppl 2**, 95-106.
 - 78- Kollégium, R. é. F. S. A Reumatológiai és Fizioterápiás Szakmai Kollégium bizonyítékokon alapuló szakmai protokollja Módszertani levél a biológiai terápiák gyulladásos reumatológiai betegségekből történő alkalmazásáról Második, módosított változat. *Magy Reum.* 2005; **46**, 199-255.
 - 79- Kollégium, R. é. F. S. Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja a biológiai terápiák gyulladásos reumatológiai betegségekből történő alkalmazásáról. *Egészségügyi Közlöny.* 2008; **9**, 2811-2831.
 - 80- Kollégium, R. é. F. S. Az ízületi gyulladások betegségmódosító terápiája. A Reumatológiai és Fizioterápiás Szakmai Kollégium szakmai protokollja. *Magy Reum.* 2008; **49**, 219-235.
 - 81- Kremer, J. M., Westhovens, R., Leon, M., és mtsai. Treatment of rheumatoid arthritis by selective inhibition of T-cell activation with fusion protein CTLA4Ig. *N Engl J Med.* 2003; **349**, 1907-1915.
 - 82- Kremer, J. M., Genant, H. K., Moreland, L. W., és mtsai. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2006; **144**, 865-876.
 - 83- KSH. Létszám és kereset a nemzetgazdaságban 2007. január-december, <http://portal.ksh.hu/pls/ksh/docs/hun/xftp/gyor/let/let20712.pdf>, letöltve: 2008.04.15.
 - 84- Kyle, S., Chandler, D., Griffiths, C. E., és mtsai. Guideline for anti-TNF-alpha therapy in psoriatic arthritis. *Rheumatology* (Oxford). 2005; **44**, 390-397.
 - 85- Lan, J. L., Chou, S. J., Chen, D. Y., és mtsai. A comparative study of etanercept plus methotrexate and methotrexate alone in Taiwanese patients with active rheumatoid arthritis: a 12-week, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Formos Med Assoc.* 2004; **103**, 618-623.
 - 86- Lee, M. S., Shin, B. C., Ernst, E. Acupuncture for rheumatoid arthritis: a systematic review. *Rheumatology* (Oxford). 2008; **47**, 1747-1753.
 - 87- Lepp-Gazdag, A., Gulacsi, L., Brandtmüller, g. A rheumatoid arthritis megbetegedés és ellátás jellemzői Magyarországon. *Egészségügyi Gazdasági Szemle.* 2002; **6**, 645-657.
 - 88- Lopez-Olivo, M. A., Kallen, M. A., Ortiz, Z., és mtsai. Quality appraisal of clinical practice guidelines and consensus statements on the use of biologic agents in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Arthritis Rheum.* 2008; **59**, 1625-1638.
 - 89- Maini, R., St Clair, E. W., Breedveld, F., és mtsai. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet.* 1999; **354**, 1932-1939.
 - 90- Maini, R. N., Breedveld, F. C., Kalden, J. R., és mtsai. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism.* 1998; **41**, 1552-1563.

- 91- Maini, R. N., Taylor, P. C., Szechinski, J., *és mtsai.* Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. *Arthritis Rheum.* 2006; **54**, 2817-2829.
- 92- Májer, I., Péntek, M., Brodszky, V., *és mtsai.* Eg, szs, g-gazdas gtani modellek a rheumatoid arthritis ter pi j nak k"lts, g-hat, konys gi elemz, s, ben; a szakirodalom szisztematikus ttekint, se. Eg, szs, g gyi Gazdas gi Szemle; 2006. p. 30-36.
- 93- Májer, I., Brodszky, V., Péntek, M., *és mtsai.* Az egészség-gazdaságtani modellezés szerepe a gyógyszer-finanszírozásban; a rheumatoid arthritis biológiai terápiájának költséghatékonysága Magyarországon 1. és 2. Informatika és Menedzsment az Egészségügyben. 2007; **6**, 34-39.
- 94- Marra, C. A., Marion, S. A., Guh, D. P., *és mtsai.* Not all "quality-adjusted life years" are equal. *Journal of clinical epidemiology.* 2007; **60**, 616-624.
- 95- Mauskopf, J. A., Sullivan, S. D., Annemans, L., *és mtsai.* Principles of good practice for budget impact analysis: report of the ISPOR Task Force on good research practices--budget impact analysis. *Value Health.* 2007; **10**, 336-347.
- 96- Michaud, K., Wolfe, F. Comorbidities in rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2007; **21**, 885-906.
- 97- Mikuls, T. R. Co-morbidity in rheumatoid arthritis. *Best practice & research Clinical rheumatology.* 2003; **17**, 729-752.
- 98- Miyasaka, N. Clinical investigation in highly disease-affected rheumatoid arthritis patients in Japan with adalimumab applying standard and general evaluation: the CHANGE study. *Mod Rheumatol.* 2008; **18**, 252-262.
- 99- Moreland, L. W., Margolies, G., Heck, L. W., Jr., *és mtsai.* Recombinant soluble tumor necrosis factor receptor (p80) fusion protein: toxicity and dose finding trial in refractory rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology.* 1996; **23**, 1849-1855.
- 100- Moreland, L. W., Baumgartner, S. W., Schiff, M. H., *és mtsai.* Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. *NEngl JMed.* 1997; **337**, 141-147.
- 101- Moreland, L. W., Schiff, M. H., Baumgartner, S. W., *és mtsai.* Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Ann InternMed.* 1999; **130**, 478-486.
- 102- Nasir, A., Greenberg, J. D. TNF antagonist safety in rheumatoid arthritis: updated evidence from observational registries. *Bull NYU Hosp Jt Dis.* 2007; **65**, 178-181.
- 103- Nishimoto, N., Yoshizaki, K., Miyasaka, N., *és mtsai.* Treatment of rheumatoid arthritis with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2004; **50**, 1761-1769.
- 104- Nishimoto, N., Hashimoto, J., Miyasaka, N., *és mtsai.* Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an x ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab. *Ann Rheum Dis.* 2007; **66**, 1162-1167.
- 105- Palkonyai, E. Prognosztikai t, nyez k rheumatoid arthritisben [Doktori rterkez, s]. Budapest: Semmelweis Egyetem; 2006.
- 106- Péntek, M., Brodszky, V., Májer, I., *és mtsai.* A mortalitás szerepe a rheumatoid arthritis biológiai terápiájának költséghatékonysági modelleiben. *Magyar Reumatológia.* 2006; **47**, 79-85.
- 107- Péntek, M., Brodszky, V., Májer, I., *és mtsai.* Transferability of utility results of rheumatoid arthritis cost-effectiveness models into Hungary. *European Journal of Health Economic.* 2006; **7**, S77-S77.

- 108- Péntek, M., Brodszky, V., Tóth, E., és mtsai. Characteristics of patients with rheumatoid arthritis in Hungary: comparison with the QUEST-RA study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2007; <http://ard.bmj.com/cgi/eletters/66/11/1491>.
- 109- Péntek, M., Kobelt, G., Czirjak, L., és mtsai. Costs of rheumatoid arthritis in Hungary. *The Journal of rheumatology*. 2007; **34**, 1437.
- 110- Péntek, M., Poór, G., Czirjak, L. Magyarországi reumatoid arthritises betegek egészségi állapota, egészségügyi szolgáltatások igénybevétele, gondozása és munkaképessége keresztmetszeti kérdőíves vizsgálat alapján. *Magyar Reumatológia*. 2007; **48**, 42-57.
- 111- Quinn, M. A., Conaghan, P. G., O'Connor, P. J., és mtsai. Very early treatment with infliximab in addition to methotrexate in early, poor-prognosis rheumatoid arthritis reduces magnetic resonance imaging evidence of synovitis and damage, with sustained benefit after infliximab withdrawal: results from a twelve-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis and Rheumatism*. 2005; **52**, 27-35.
- 112- Rahman, M. U., Strusberg, I., Geusens, P., és mtsai. Double-blinded infliximab dose escalation in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007; **66**, 1233-1238.
- 113- Ranganath, V. K., Khanna, D., Paulus, H. E. ACR remission criteria and response criteria. *Clin Exp Rheumatol*. 2006; **24**, S-14-21.
- 114- Rau, R., Simianer, S., van Riel, P. L., és mtsai. Rapid alleviation of signs and symptoms of rheumatoid arthritis with intravenous or subcutaneous administration of adalimumab in combination with methotrexate. *ScandJRheumatol*. 2004; **33**, 145-153.
- 115- Russell, A. S., Wallenstein, G. V., Li, T., és mtsai. Abatacept improves both the physical and mental health of patients with rheumatoid arthritis who have inadequate response to methotrexate treatment. *Ann Rheum Dis*. 2007; **66**, 189-194.
- 116- Russell, A. S. Quality-of-life assessment in rheumatoid arthritis. *Pharmacoeconomics*. 2008; **26**, 831-846.
- 117- Schädlich, P. K., Zeidler, H., Zink, A., és mtsai. Modelling cost effectiveness and cost utility of sequential DMARD therapy including leflunomide in rheumatoid arthritis in Germany: I. Selected DMARDs and patient-related costs. *Pharmacoeconomics*. 2005; **23**, 377-393.
- 118- Schädlich, P. K., Zeidler, H., Zink, A., és mtsai. Modelling cost effectiveness and cost utility of sequential DMARD therapy including leflunomide for rheumatoid arthritis in Germany: II. The contribution of leflunomide to efficiency. *Pharmacoeconomics*. 2005; **23**, 395-420.
- 119- Schiff, M., Keiserman, M., Coddington, C., és mtsai. Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis*. 2008; **67**, 1096-1103.
- 120- Smolen, J. S., Breedveld, F. C., Schiff, M. H., és mtsai. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2003; **42**, 244-257.
- 121- Smolen, J. S., Beaulieu, A., Rubbert-Roth, A., és mtsai. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet*. 2008; **371**, 987-997.
- 122- Sokka, T., Abelson, B., Pincus, T. Mortality in rheumatoid arthritis: 2008 update. *Clin Exp Rheumatol*. 2008; **26**, S35-61.
- 123- Sokka, T., Hakkinen, A., Kautiainen, H., és mtsai. Physical inactivity in patients with rheumatoid arthritis: data from twenty-one countries in a cross-sectional, international study. *Arthritis Rheum*. 2008; **59**, 42-50.

- 124- Spalding, J. R., Hay, J. Cost effectiveness of tumour necrosis factor-alpha inhibitors as first-line agents in rheumatoid arthritis. *Pharmacoeconomics*. 2006; **24**, 1221-1232.
- 125- St Clair, E. W., van der Heijde, D. M., Smolen, J. S., *és mtsai*. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis and Rheumatism*. 2004; **50**, 3432-3443.
- 126- Sutton, A. J., Abrams, K. R., Jones, D. R., *és mtsai*. *Methods for meta-analysis in medical research*. Chichester: John Wiley & Sons, LTD; 2000.
- 127- Szekanecz, Z., Kerekes, G., Der, H., *és mtsai*. Accelerated atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci*. 2007; **1108**, 349-358.
- 128- Szekanecz, Z., Koch, A. E. Vascular involvement in rheumatic diseases: 'vascular rheumatology'. *Arthritis Res Ther*. 2008; **10**, 224.
- 129- Tanno, M., Nakamura, I., Ito, K., *és mtsai*. Modeling and cost-effectiveness analysis of etanercept in adults with rheumatoid arthritis in Japan: a preliminary analysis. *ModRheumatol*. 2006; **16**, 77-84.
- 130- Taylor, P. C., Steuer, A., Gruber, J., *és mtsai*. Comparison of ultrasonographic assessment of synovitis and joint vascularity with radiographic evaluation in a randomized, placebo-controlled study of infliximab therapy in early rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 2004; **50**, 1107-1116.
- 131- Taylor, P. C., Steuer, A., Gruber, J., *és mtsai*. Ultrasonographic and radiographic results from a two-year controlled trial of immediate or one-year-delayed addition of infliximab to ongoing methotrexate therapy in patients with erosive early rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 2006; **54**, 47-53.
- 132- Uhlig, T., Loge, J. H., Kristiansen, I. S., *és mtsai*. Quantification of reduced health-related quality of life in patients with rheumatoid arthritis compared to the general population. *The Journal of rheumatology*. 2007; **34**, 1241-1247.
- 133- van de Putte, L. B., Rau, R., Breedveld, F. C., *és mtsai*. Efficacy and safety of the fully human anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody adalimumab (D2E7) in DMARD refractory patients with rheumatoid arthritis: a 12 week, phase II study. *Ann Rheum Dis*. 2003; **62**, 1168-1177.
- 134- van de Putte, L. B., Atkins, C., Malaise, M., *és mtsai*. Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed. *Ann Rheum Dis*. 2004; **63**, 508-516.
- 135- van Gestel, A. M., Prevoo, M. L., van 't Hof, M. A., *és mtsai*. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism Criteria. *Arthritis Rheum*. 1996; **39**, 34-40.
- 136- van Riel, P. L., Taggart, A. J., Sany, J., *és mtsai*. Efficacy and safety of combination etanercept and methotrexate versus etanercept alone in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to methotrexate: the ADORE study. *Ann Rheum Dis*. 2006; **65**, 1478-1483.
- 137- Vera-Llonch, M., Massarotti, E., Wolfe, F., *és mtsai*. Cost-effectiveness of abatacept in patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis and inadequate response to tumor necrosis factor-alpha antagonists. *J Rheumatol*. 2008; **35**, 1745-1753.
- 138- Vera-Llonch, M., Massarotti, E., Wolfe, F., *és mtsai*. Cost-effectiveness of abatacept in patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate. *Rheumatology (Oxford)*. 2008; **47**, 535-541.

- 139- Verstappen, S. M., Verkleij, H., Bijlsma, J. W., *és mtsai*. Determinants of direct costs in Dutch rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis*. 2004; **63**, 817-824.
- 140- Vliet Vlieland, T. P., Pattison, D. Non-drug therapies in early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009; **23**, 103-116.
- 141- Wailoo, A. J., Bansback, N., Brennan, A., *és mtsai*. Biologic drugs for rheumatoid arthritis in the Medicare program: a cost-effectiveness analysis. *Arthritis Rheum*. 2008; **58**, 939-946.
- 142- Wajdula, J. A double-blind, placebo controlled study of the efficacy and safety of four different doses of etanercept in patients with rheumatoid arthritis. 2000. p. 163.
- 143- Weinblatt, M., Combe, B., Covucci, A., *és mtsai*. Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: A one-year randomized, placebo-controlled study. *Arthritis and Rheumatism*. 2006; **54**, 2807-2816.
- 144- Weinblatt, M. E., Kremer, J. M., Bankhurst, A. D., *és mtsai*. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *NEngl JMed*. 1999; **340**, 253-259.
- 145- Weinblatt, M. E., Keystone, E. C., Furst, D. E., *és mtsai*. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis and Rheumatism*. 2003; **48**, 35-45.
- 146- Weisman, M. H., Moreland, L. W., Furst, D. E., *és mtsai*. Efficacy, pharmacokinetic, and safety assessment of adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, in adults with rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate: a pilot study. *ClinTher*. 2003; **25**, 1700-1721.
- 147- Welsing, P. M., Severens, J. L., Hartman, M., *és mtsai*. Modeling the 5-year cost effectiveness of treatment strategies including tumor necrosis factor-blocking agents and leflunomide for treating rheumatoid arthritis in the Netherlands. *Arthritis and Rheumatism*. 2004; **51**, 964-973.
- 148- Westhovens, R., Boonen, A., Verbruggen, L., *és mtsai*. Healthcare consumption and direct costs of rheumatoid arthritis in Belgium. *Clinical and experimental rheumatology*. 2005; **24**, 615-619.
- 149- Westhovens, R., Cole, J. C., Li, T., *és mtsai*. Improved health-related quality of life for rheumatoid arthritis patients treated with abatacept who have inadequate response to anti-TNF therapy in a double-blind, placebo-controlled, multicentre randomized clinical trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2006; **45**, 1238-1246.
- 150- Westhovens, R., Yocum, D., Han, J., *és mtsai*. The safety of infliximab, combined with background treatments, among patients with rheumatoid arthritis and various comorbidities: a large, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2006; **54**, 1075-1086.
- 151- Wong, J. B., Singh, G., Kavanaugh, A. Estimating the cost-effectiveness of 54 weeks of infliximab for rheumatoid arthritis. *AmJMed*. 2002; **113**, 400-408.
- 152- Young, A. What have we learnt from early rheumatoid arthritis cohorts? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009; **23**, 3-12.

10 Mellékletek

10.1 A rheumatoid arthritis megbetegedés diagnosztikus kritériumai, az Amerikai Reumatológiai Kollégium klasszifikációs kritériumai, ACR 1987

Az Amerikai Reumatológiai Társaság (American College of Rheumatology, ACR) kritériumrendszere a következő tényezőket értékeli: az ízületek merevségét, fájdalmát, duzzadságát és radiológiai elváltozásait, bőr alatti szövettanilag jól definiált csomók (un. rheumatoid csomó) jelenlétét, és a rheumatoid faktor (RF) antitest jelenlétét a vérben. (A RF összefoglaló név, különböző leggyakrabban IgM típusú keringő immunglobulinokat jelöl, de más típusú antitestek és azok izotípusai is ide tartoznak. A RF kimutatására rendelkezésre álló különböző laboratóriumi módszerek szenzitivitása és specificitása jelentős eltéréseket mutat, azonban egyik sem kizárólagos RA-ra).

A diagnosztikus kritériumokból legalább 4-nek kell teljesülnie az RA diagnózisának felállításához.

33. Táblázat Az Amerikai Reumatológiai Kollégium klasszifikációs kritériumai, ACR 1987

Kritériumok	Részletes jellemzők
1. Reggeli ízületi merevség*	Mely 1 óránál hosszabb a maximális javulásig
2. Legalább 3 ízület duzzanata*	Az orvos vizsgálata alapján ízületi gyulladás két oldalon az alábbi ízületekben: PIP, MCP, csukló, könyök, térd, boka, MTP
3. A kéz kisízületeinek duzzanata*	Legalább 1 a csuklók, MCP, PIP ízületek közül
4. Szimmetrikus ízületi duzzanat*	Egyidejű szimmetrikus érintettség a 2. pontban leírt ízületekben.
5. Rheumatoid csomó	Subcutan csomó csont, extensor ín, juxtaarticularis régió felett
6. Rheumatoid faktor pozitivitás	Olyan módszerrel, mely az egészséges populációban 5%-nál nem mutat gyakrabban pozitivitást
7. Jellemző radiológiai elváltozások	Sávos osteoporosis és marginális erosio
*A tünetek legalább 6 heti fennállás szükséges.	

10.2 RA incidencia és prevalencia irodalmi áttekintés

34. táblázat RA incidencia az 1987-ben módosított ACR kritériumok alapján (beteg/10³ lakos)⁸

Ország (közlés éve)	Vizsgálat jellege	Összesen	Férfiak	Nők	Vizsgált lakosság életkora (év)
USA (2002)	Retrospektív	0,5	0,3	0,6	≥18
Finnország (2003)	Prospektív	0,4	0,3	0,5	≥16
USA (1993)	Retrospektív	0,3	0,2	0,5	≥18
Finnország (2000)	Retrospektív	0,3	0,2	0,4	≥16
Norvégia (2000)	Retrospektív	0,3	0,2	0,4	≥20
Norvégia (1998)	Retrospektív	0,3	0,1	0,4	20-79
Finnország (2001)	Retrospektív	0,3	0,2	0,4	≥16
Görögország (1997)	Retrospektív	0,2	0,1	0,4	≥16
Anglia (1994)	Prospektív	0,2	0,1	0,3	≥16
Svédország (2002)	Prospektív	0,2	0,2	0,3	≥16
Franciaország (1994)	Retrospektív	0,1	0,1	0,1	20-70

35. táblázat RA prevalencia az 1987-ben módosított ACR kritériumok alapján (beteg/10³ lakos)⁸

Ország (közlés éve)	A vizsgálat jellege	Összesen	Férfiak	Nők	A vizsgált lakosság életkora (év)
USA (1999)	Retrospektív	10,7	7,4	13,7	≥35
Anglia (2002)	Keresztmetszeti	8,5	4,4	11,2	≥16
Finnország (1993)	Retrospektív	8,0	6,1	10,0	≥16
Görögország (2003)	Keresztmetszeti	7,0	n.a.	n.a.	≥19
Svédország (1999)	Keresztmetszeti	5,1	n.a.	n.a.	20-74
Franciaország (1999)	Keresztmetszeti	5,0	2,4	7,6	≥18
Spanyolország (2002)	Keresztmetszeti	5,0	2,0	8,0	≥20

Ország (közlés éve)	A vizsgálat jellege	Összesen	Férfiak	Nők	A vizsgált lakosság életkora (év)
Írország (1999)	Keresztmetszeti	5,0	n.a.	n.a.	n.a.
Törökország (2004)	Keresztmetszeti	3,6	1,5	7,7	≥20
Norvégia (1997)	Keresztmetszeti	4,4	1,9	6,7	20-79
Norvégia (2000)	Retrospektív	4,3	2,7	5,8	≥20
Oman (1991)	Keresztmetszeti	3,6	n.a.	n.a.	≥16
Görögország (1997)	Retrospektív	3,5	1,9	4,5	≥16
Kína (1993)	Keresztmetszeti	3,5	n.a.	n.a.	≥16
Olaszország (1998)	Keresztmetszeti	3,3	1,3	5,1	≥16
Franciaország (2005)	Keresztmetszeti	3,1	0,9	5,1	≥18
Kína (1993)	Keresztmetszeti	2,8	1,4	4,1	≥16
Argentína (2002)	Retrospektív	2,0	0,6	3,2	≥16
Jugoszlávia (1998)	Keresztmetszeti	1,8	0,9	2,9	≥20

n.a.= nincs adat

10.3 Betegség-aktivitási mércék

10.3.1 Disease Activity Score (DAS28)

A Disease Activity Score (DAS28) a betegség aktivitását, a gyulladásos tünetek szintjét méri, az értékelésben 28 ízületet (mindkétoldali váll, könyök, csukló, térd valamint a kéz- és lábujjak alap- és középpercek közötti ízületeit) veszik figyelembe. A DAS28 értéke szerint a betegeket besorolhatjuk alacsony aktivitású ($DAS28 \leq 3,2$) mérsékelt aktivitású ($3,2 < DAS28 \leq 5,1$) vagy magas aktivitású csoportba ($DAS28 > 5,1$). 1,2 pontos DAS28 változást tekinthetünk jelentős változásnak illetve az Európai Reumaellenes Liga (EULAR) a DAS alapján határozta meg a betegség javulás kritérium-rendszerét⁹.

10.3.2 Simplified Disease Activity Index (SDAI)

Az egyszerűsített betegségaktivitás index (Simplified Disease Activity Index, SDAI) a nyomásérzékeny (TJC) és a duzzadt (SJC) ízületek száma, a beteg és az orvos általános betegségértékelése vizuális analóg skálán (VAS: 0-10 cm) és az akut fázis fehérje (CRP mg/dl) alapján számolható ki¹²⁰.

A SDAI értékelése: SDAI < 20 enyhe aktivitás, SDAI 21-40 közepes aktivitás, SDAI > 40 magas aktivitás.

10.3.3 Clinical Disease Activity Index (CDAI)

A CDAI a nyomásérzékeny és a duzzadt ízületek számának (28 ízület értékelése alapján), valamint a beteg és az orvos globális véleménye a betegségről (vizuális analóg skálán cm-ben kifejezve) értékének összege (értéktartománya: 0-76). A CDAI szoros korrelációt mutat a DAS28-al, előnye hogy laboreredmény nélkül is alkalmazható, klinikai vizsgálatban történő önálló alkalmazásra azonban kevésbé ajánlott^{121, 10, 20}.

10.4 Funkcionális állapot mérése

A HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire Disability Index, továbbiakban HAQ) az RA-s betegek funkcionális állapotának mérésére kifejlesztett módszer. Kétoldalas önkitöltős kérdőív, ami a mindennapi tevékenységek 8 területét (domén) vizsgálja 20 kérdésben. A páciensnek 4 válaszlehetőség közül kell megjelölnie (nehézségnélkül, némi nehézségge, komoly nehézséggel, képtelen rá), hogy az adott feladat elvégzése mennyire okoz nehézséget számára. A válaszok 0-3 számértéket kapnak (nehézség nélkül=0, képtelen rá=3), egy doménen belül a legmagasabb értéket kell figyelembe venni és így kiszámolni a 8 domén átlagát. Ha a páciens segédeszközt használ vagy más személy segítségére szorul egy tevékenység elvégzéséhez, akkor annak a doménnek az értéke nem lehet kisebb 2-nél (standard HAQ-DI). A kérdőív egyszerűsített kiszámolásakor nem veszik figyelembe a segédeszköz használatot (simple HAQ-DI). A magasabb érték rosszabb állapotra utal. A HAQ-DI szoros korrelációt mutat a betegség progressziójával²⁸. (<http://www.mapi-research.fr>)

10.5 Radiológiai mércék

10.5.1 Larsen skála¹⁰⁵

A Larsen-skála kéz és láb valamint nagyízületeket értékel, az egyes ízületeket (PIP, IP, MCP, csukló, MTP, IP1) 0 és 5 súlyossági fokozat szerint osztályozza. Ez az egyetlen módszer, amely egyaránt alkalmas kis és nagyízületek értékelésére. Ezt az értékelést az eredeti módszerben egy referencia-atlasz segítette. A pontszám egy globális súlyossági fokozatnak felel meg, amely az erózióknak és az ízületi rés beszűkülésének kombinációja. Az eredeti Larsen-módszer még számolt a lágyrészduzzanattal és a juxta-articularis sávós osteoporosissal is. A 2. súlyossági fokozat feletti osztályok fejezik ki a markánsabb elváltozásokat, ilyen pl. az erózió. Az 5. fokozat mutiláló elváltozásoknak felel meg.

A pontozó skálának több módosítása ismeretes. Kezdetben Larsen a csuklót mint egyetlen ízületet értékelte. Összességében 32 ízület pontozása történt, ezért a pontozás 0-tól 160-ig terjed ($5 \times 32 = 160$). Larsen 1995-ben módosította módszerét, a súlyossági fokozatokat is, az értékelendő areákat (ízületeket) is. Az egyik legfontosabb változás: az 1-es súlyossági fokozatban már nem szempont a lágyrészduzzanat és az osteoporosis.

10.5.2 Sharp módszer van der Heijde szerinti módosítás¹⁰⁵

Sharp módszere a kéz és csukló ízületeit elkülönítve értékeli, eróziókra és az ízületi rés beszűkülésére figyel. Ma az 1985-os módosítást használjuk: az eredetiben 27 ízületet értékeltek (erózió, résszűkület); az 1985-os módosítás szerint a kézen 17 ízületben nézik az eróziót, 18-ban a résszűkületet. Ma már ugyanezt a pontozásos módszert a lábra is alkalmazzák. Ízületenként 0-5-ig pontozzák az eróziókat, a felszíni eróziókat az érintett areának megfelelően pontozzák. A résszűkületet 0-4-ig pontozzák: focalis beszűküles 1 pont; <50% ízületi résszűkület 2 pont; >50% ízületi résszűkület 3 pont; az ízületi rés 100%-os eltűnte vagy az ankylosis 4 pont. Subluxációt vagy luxációt nem értékelnek. Az eróziós skálát és a résszűkületi skálát külön is nézhetik, de a kettőt összegezhetik is egy össz-pontskálában. A van der Heijde által módosított Sharp módszerben a láb 6 ízületet is bevonják a pontozásba. Továbbá az 1985-os Sharp-módszerből kihagyták 2 areát az eróziók, 2 areát a résszűkületek értékeléséből. Így a kézen 16 helyet néznek eróziók irányában és 15-t résszűkület irányában. A láb erózióinak pontozásában a skála ízületenként 10-ig bővült, maximum 5-öt kaphat az MTP és az interphalangealis ízület. Jelentős különbség az is, hogy a subluxációt és luxációt is bevonták az értékelésbe. A résszűkület skálája 0-4-ig terjed, az osztályozás ugyanúgy

történik, mint Sharpnál. Subluxatio 3, luxatio 4 pontot kap. Utóbbi elváltozásokat az MCP és MTP ízületekben értékelik általában. A teljes skála 0-448-ig terjed.

10.6 A betegség javulásának mérése

10.6.1 ACR reagálási kritérium

Az RA betegek kezelését értékelő, több paraméterből álló összetett értékelési rendszer, a különböző kezeléseket értékelő klinikai vizsgálatokban ez a leggyakrabban használt mérce. A következő tényezőket értékeli a kritériumrendszer:

- az érzékeny ízületek számának csökkenését
- a duzzadt ízületek számának csökkenését
- A következő kritériumok közül legalább 3-nak javulnia kell:
 - beteg megítélése általános állapotáról: vizuális analóg skála (VAS) pontszám
 - kezelőorvos megítélése a beteg általános állapotáról: VAS pontszám
 - fájdalom: VAS pontszám
 - funkcionális állapot: HAQ pontszám
 - akut fázis fehérjék: CRP vagy vörösvérsejt süllyedés (ESR)

A javulást mértékétől függően a gyakorlatban 3 kritériumot használnak az ACR20, ACR50 és ACR70 kritériumot, amelyek 20%, 50% és 70%-os javulást jelentenek a fenti feltételeknek megfelelően^{3, 50}.

10.6.2 EULAR javulási kritérium

A betegségaktivitáson alapuló kritérium rendszer, amely a betegségaktivitás változása alapján sorolja csoportokba a betegeket¹³⁵. A DAS28 értéke és változásának nagysága alapján a betegek 3 csoportba sorolhatók: jól, mérsékelten vagy nem reagálók csoportjába.

36. Táblázat Az EULAR javulási kritérium rendszer

DAS28 az értékeléskor	A DAS28 változásának nagysága		
	>1.2	0.6 – 1.2	≤ 0.6
$\text{DAS28} \leq 3,2$	jó reagálás	<i>mérsékelt reagálás</i>	nincs reagálás
$3,2 < \text{DAS28} \leq 5,1$	<i>Mérsékelt reagálás</i>	<i>mérsékelt reagálás</i>	nincs reagálás
$\text{DAS28} > 5,1$	<i>Mérsékelt reagálás</i>	nincs reagálás	nincs reagálás

10.6.3 A betegség remissziójának kritériumai (ACR kritériumok)

Két egymást követő hónap során legalább 5 kritériumnak teljesülnie kell az alábbiak közül¹¹³:

- 15 percet meg nem haladó reggeli ízületi merevség
- nincs fáradékonyság
- nincs ízületi fájdalom
- nem jelentkezik fájdalom nyomásra, vagy passzív mozgásra
- nem észlelhető ízületi duzzanat
- vörösvérsejt süllyedési sebesség nőknél 30 mm/óra férfiaknál 20 mm/óra alatt

A komplex remissziót kizárja az aktív vasculitis, pericarditis, pleuritis, myositis (ér-, szívburok-, mellhártya-, izomgyulladás) és mással nem magyarázható láz vagy fogyás).

Az ACR remissziós kritériumok hátrányának tartják, hogy mivel csak 5 kritériumnak kell teljesülnie a 6 közül, egyik magas (pl. a duzzadt ízületek száma) magas maradhat, ezért újabb remissziós kritériumok (Minimal Disease Activity, MDA) validálás alatt vannak.⁸⁴

10.6.4 Az EULAR/ACR közös ajánlása RA klinikai vizsgálatokban alkalmazandó mércékre

Az Európai Reumaellenes Liga (European League Against Rheumatism, EULAR) és az Amerikai Reumatológiai Kollégium (American College of Rheumatology, ACR) közös ajánlást dolgozott ki az RA klinikai vizsgálatokban használandó betegség-aktivitás mércékre⁹.

A klinikai vizsgálatokban:

- közölni kell betegség aktivitás választ (ACR20, ACR50, ACR70, EULAR válasz kritériumok) és stádiumot (DAS/DAS28, CDAI and SDAI)
- közölni kell leíró statisztikákat a kiindulási és végpont adatokról, a változókról egyenként
- közölni kell kiindulási betegség-aktivitás értéket
- közölni kell az alacsony betegség-aktivitást és remissziót elérő betegek arányát
- az alacsony betegség-aktivitás meghatározásához a DAS/DAS28, CDAI, SDAI és MDA határértékeket kell használni
- remisszió meghatározásához az elsődleges ACR remissziós kritériumokat és a megfelelő DAS/DAS28, CDAI és SDAI határértékeket kell használni
- az elsődleges kimenetel megjelenéséig eltelt időt
- figyelembe kell venni és közölni kell az elsődleges kimenetel fenntarthatóságát
- közölni kell a kimerültségre („fatigue”) vonatkozóan adatot

10.7 Biológiai válaszmódosító gyógyszerek (BRMD) RA kezelésére (kivéve tocilizumab)

10.7.1 Adalimumab

Az adalimumab (ATC kód: L04AB04, gyári név: Humira) egy rekombináns humán monoklonális antitest, melyet kínai hörcsög petefészeksejtekben állítanak elő. Specifikusan kötődik a TNF-hez és semlegesíti a TNF biológiai hatását, megakadályozva a TNF interakcióját a p55 és p75 sejtfelszíni TNF receptorokkal. Az adalimumab módosítja a biológiai válaszokat, melyeket a TNF indukál, illetve szabályoz, beleértve a fehérvérsejtek vándorlásáért felelős adhéziós molekulák szintjeinek változtatását

Javallat:

Metotrexáttal együtt adagolva javallott:

- középsúlyos, illetve súlyos aktív rheumatoid arthritisben szenvedő felnőtt betegek kezelésére, ha a betegséget befolyásoló reumaellenes szerek (disease-modifying antirheumatic drugs), beleértve a metotrexátot, nem hatásosak.
- súlyos, aktív és progresszív rheumatoid arthritis betegségben szenvedő felnőttek kezelésére, akiket előzőleg még nem kezeltek metotrexáttal.

A Humira metotrexát-intolerancia esetén, vagy ha a folyamatos metotrexát-kezelés nem megfelelő, monoterápiaként is alkalmazható.

A Humira csökkenti a röntgen felvétellel kimutatott ízületi károsodás progressziójának mértékét és javítja a fizikai funkciókat, ha metotrexáttal kombinálva kerül alkalmazásra.

Adagolás:

Az adagolás módja: szubkután injekció. Humira-val történő kezelést csak olyan szakorvos kezdhet el, illetve folytathat, aki jártas a rheumatoid arthritis felismerésében és kezelésében. A helyes injekciós technika elsajátítása után a betegek, ha az orvos úgy ítéli meg, akár önmaguknak is beadhatják a Humira-t, szükség szerinti orvosi ellenőrzés mellett. A Humira-kezelés ideje alatt optimalizálni kell a más szerek (pl. kortikoszteroidok és/vagy immunmodulánsok) alkalmazásával végzett terápiát.

Javasolt dózisa RA-ban szenvedő felnőttek esetében 40 mg adalimumab, kéthetente egy alkalommal egy adagban subcutan injekció formájában. A metotrexát folytatása javasolt a Humira-val való kezelés ideje alatt. Glükokortikoidok, szalicilátok, nem-szteroid gyulladáscsökkentők, illetve analgetikumok adása is folytatható a Humira-kezelés ideje alatt. Monoterápiában, olyan betegek esetében, akiknél hatáscsökkenés mutatkozik, jó eredmény érhető el a dózis hetenkénti 40 mg-ra való emelésével.

Egyidejű kezelés más DMARD-dal:

Klinikai vizsgálatokban súlyos fertőzéseket tapasztaltak előnyösebb klinikai hatás nélkül anakinra és egy másik TNF-antagonista, az etanercept együttes adásakor, amennyiben a kombinált kezelés hatását az önmagában adagolt etanercept hatásával hasonlították össze. Az etanercept és anakinra kombinációs kezelésnél észlelt mellékhatások természete miatt hasonló toxicitás várható az anakinra és más TNF-antagonista kombinációnál is. Ezért az adalimumab és anakinra kombináció adása nem javasolt.

Kölcsönhatás:

A Humira-t vizsgálták monoterápiában, illetve metotrexát kombinációban szedő rheumatoid arthritises, valamint arthritis psoriaticában szenvedő betegek köreiben is. Ha a Humira-t kombinációban adták metotrexáttal az antitestképződés alacsonyabb volt ($< 1\%$), mint monoterápiában. A Humira metotrexát nélküli alkalmazása fokozott antitestképződést, továbbá az adalimumab-clearance fokozódását és a hatékonyság csökkenését eredményezte

Ellenjavallat:

A készítmény hatóanyagával, vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. Tuberkulózis vagy más súlyos fertőzés, mint szepszis vagy opportunist fertőzések, súlyos szívelégtelenség

10.7.2 Etanercept

Az etanercept (ATC-kód: L04AB01, gyári név: Enbrel) egy humán tumor nekrozis faktor receptor (p 75) Fc fúziós fehérje, amelyet kínai hörcsög ovarium-sejtek felhasználásával állítanak elő rekombináns DNS technológiával. Az etanercept, a humán tumor nekrozis faktor-2 receptor (TNFR2/p75) extracelluláris ligandkötő oménjéből és a humán IgG1 Fc doménjéből kialakított kiméra dimerizált terméke. Az Fc komponens tartalmazza az emberi IgG1 kapocsrégióját, a CH₂ és CH₃ régiókat, de nem tartalmazza a CH₁ régiót. Az etanercept 934 aminosavból álló 150 kilodalton molekulatömegű fehérje. Hatását az A375 ejtvonal TNF- α mediálta növekedésgátlás semlegesítésének mérésével bizonyították. Az etanercept specifikus aktivitása $1,7 \times 10^6$ egység/mg.

Javallat:

Metotrexáttal kombinálva a közepesen súlyos vagy súlyos reumaszerű ízületi gyulladás kezelésére javasolt felnőtteknél, abban az esetben, ha az egyéb bázisterápiás készítmények (disease- modifying antirheumatic drugs) - beleértve a metotrexátot is (ha nem ellenjavallt) - hatása nem volt megfelelő. Az Enbrel önmagában is alkalmazható a metotrexátra való túlérzékenység esetén, vagy akkor, ha a metotrexáttal való együttes alkalmazás nem alkalmas. Az Enbrel olyan, korábbi metotrexát kezelésben nem részesült felnőttek esetében is javasolt, akik súlyos, aktív és progresszív rheumatoid arthritisben szenvednek. Az Enbrel, önmagában vagy metotrexáttal kombinálva, bizonyítottan lassítja a röntgennel is mérhető ízületi károsodás folyamatának mértékét és javítja a fizikai funkciót.

Adagolás:

Az adagolás módja: szubkután injekció. Csak olyan szakorvos javasolhatja az Enbrel-t, illetve gondolhatja az Enbrel terápiában részesülő beteget, aki a rheumatoid arthritis felismerésben és kezelésében megfelelő tapasztalattal rendelkezik. Az Enbrel-lel kezelt betegeknek egy beteginformációs adatlapot kell kapniuk. Az Enbrel 25 mg-os és 50 mg-os hatáserősségben kapható.

Az Enbrel injekció beadására vonatkozó részletes útmutatás megtalálható a betegtájékoztató 7. pontjában, "Utasítások az Enbrel injekció elkészítésére és beadására". Az ajánlott dózis heti két alkalommal adott 25 mg Enbrel. Heti egy alkalommal 50 mg Enbrel is adható, mely biztonságosnak és hatékonynak bizonyult.

Kölcsönhatás:

Az Enbrel-lel és anakinrával kezelt felnőtt betegek esetében a súlyos fertőző betegségek magasabb rátáját figyelték meg, mint a csak Enbrel-lel, illetve csak anakinrával kezelt betegeknél (korábbi adatok). Ezen túlmenően egy kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatban, amelyben az Enbrel-lel és anakinrával kezelt felnőtt betegek metotrexát alapkezelést is kaptak, a súlyos fertőzések (7%) és a neutropenia magasabb rátáját figyelték meg, mint a csak Enbrel terápiát kapó betegeknél. Az Enbrel és anakinra kombináció nem nyújtott fokozott klinikai előnyöket, így alkalmazása nem ajánlott. Klinikai vizsgálatokban az abatacept és Enbrel egyidejű alkalmazása megnövelte a súlyos mellékhatások előfordulásának gyakoriságát. Ez a kombináció nem nyújtott fokozott klinikai előnyöket, így alkalmazása nem ajánlott. Abban a klinikai vizsgálatban, melyben a felnőtt betegek meghatározott dózisú szulfaszalazint és Enbrel-t is kaptak, a kombinációt kapó csoportban az átlagos fehérvérsejtszám statisztikailag szignifikánsan alacsonyabb volt a csak Enbrel-t vagy csak szulfaszalazint kapó csoporthoz viszonyítva. Ezen kölcsönhatás klinikai jelentősége nem ismert.

Ellenjavallat: A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. Szepsis vagy szepsis kockázata. Nem kezdhető etanercept kezelés olyan betegeknél, akiknél aktív fertőzés áll fenn - ideértve a krónikus, illetve helyi infekciókat is.

10.7.3 Infliximab

Az infliximab (ATC-kód: L04AB02, gyári név: Remicade) egy kiméra jellegű, az emberből és egy egérféléből származó, IgG1 monoklonális antitest, melyet folyamatos perfúzióval tenyésztett, rekombináns sejtvonal termel. Nagy affinitással kötődik a TNF_α -nak mind az oldható, mind a transzmembrán formájához, de nem kötődik a limfotoxin-alfához (TNF_β), gyorsan stabil komplexeket képez a humán TNF_α -val, amely folyamat így a TNF_α bioaktivitásának csökkenését eredményezi, meggátolja a TNF_α funkcionális aktivitását. RA-ban az infliximabbal történő kezelés csökkentette a gyulladásos sejtek beszűrődését az ízület gyulladt területére, továbbá a celluláris adhéziót, a kemotaxist és a szöveti degradációt befolyásoló molekulák expresszióját.

Javallat:

A Remicade metotrexáttal kombinálva javallt olyan aktív rheumatoid arthritises betegek tüneteinek csökkentésére és a fizikális funkcióik javítására:

- akik esetében a betegséget befolyásoló szerekkel (disease-modifying drugs) végzett kezelés, beleértve a metotrexáttal való kezelést is, nem volt eredményes.
- akiknél a súlyos fokú, aktív és progresszív betegséget korábban nem kezelték metotrexáttal vagy más, rheumatoid betegséget befolyásoló szerekkel (DMARD).

Ezekben a betegcsoportokban röntgenvizsgálattal igazoltan csökkent az ízületi károsodás előrehaladásának üteme.

Adagolás:

Az infliximabot intravénásan kell beadni. A Remicade-kezelést csak olyan képzett orvos kezdheti el és felügyelheti, aki jártas a rheumatoid arthritis, a gyulladásos bélbetegségek, a spondylitis ankylopoetica, az arthritis psoriatica vagy a psoriasis felismerésében és kezelésében. A Remicade infúziókat olyan képzett egészségügyi személyzet adhatja be, akit kiképeztek az infúzióval kapcsolatos bármilyen probléma felismerésére. A Remicade-kezelésben részesülő betegnek át kell adni a Betegtájékoztatót és a speciális Figyelmeztető kártyát.

Remicade-kezelésben korábban nem részesült betegek: 3 mg/ttkg intravénás infúzióban, 2 órás infundálási időtartamban, amit további 3 mg/ttkg-os infúzióval kell kiegészíteni az első infúzió utáni 2. és 6. héten, ezután minden 8. héten. Rheumatoid arthritisben szenvedő körültekintően kiválasztott betegek esetén, akik a 3 kezdő 2 órás Remicade infúziót tolerálták, fontolóra vehető következő, 1 óránál nem rövidebb ideig tartó infúziók adása. A 6 mg/ttkg-nál

magasabb dózisú rövidített infúziók hatását nem vizsgálták. A készítményt metotrexáttal együtt kell adni.

A rendelkezésre álló adatok azt mutatják, hogy a klinikai válasz általában 12 hetes kezelésen belül kialakul. Amennyiben egy beteg reakciója nem kielégítő, vagy ez idő után már nem reagál a kezelésre, megfontolható a lépésenkénti, kb 1,5 mg/ttkg-onkénti dózisemelés, maximum 7,5 mg/ttkg-ig, 8 hetente. Alternatívaként megfontolható 3 mg/ttkg alkalmazása akár 4 hetenkénti gyakorisággal. Amennyiben a kezelésre adott reakció megfelelő volt, a beteget a kiválasztott adaggal, illetve gyakorisággal kell tovább kezelni. A kezelés további folytatását alaposan meg kell fontolni azoknál a betegeknél, akiknél az első 12 héten belül, illetve a dózismódosítást követően egyértelmű terápiás előny nem mutatkozik.

Kölcsönhatás:

Rheumatoid arthritisben szenvedő betegeknél vannak arra utaló jelek, hogy az egyidejűleg alkalmazott metotrexát és más immunmodulátor csökkenti az infliximabbal szembeni antitestek kialakulását és növeli a plazmában az infliximab koncentrációját. Az eredmények azonban nem teljesen megbízhatók, mivel az infliximab szérumanalízisének és az infliximabbal szembeni antitestek meghatározásának módszerei nem elég pontosak. A kortikoszteroidok nincsenek hatással klinikailag jelentős mértékben az infliximab farmakokinetikájára. Remicade anakinrával történő kombinációja nem javasolt.

Ellenjavallat:

Tuberkulózisos vagy egyéb súlyos fertőzésben - mint például szepszis, tályog és opportunist fertőzés - szenvedő betegek. Közepes vagy súlyos fokú szívelégtelenségben (NYHA III/IV osztály) szenvedő betegek. Remicade-et tilos alkalmazni azokban a betegeknél, akik infliximabbal vagy más, egérfélékből származó fehérjével vagy a készítmény bármely segédanyagával szemben túlérzékenyek.

10.7.4 Rituximab

A rituximab (ATC kódja: L01XC02, gyári név: Mabthera) géntechnológiával előállított, egér/humán monoklonális kiméra antitest, glikozilált immunglobulin, mely humán IgG1 konstans régiókat és egér könnyű- és nehézlánc variábilis régió szekvenciákat tartalmaz. Az antitestet emlős (kínai hörcsög ovarium) sejt szuszpenzió kultúrákban termeltetik, affinitási és ioncserélő kromatográfiával tisztítják, speciális vírusinaktiváló és eltávolító eljárásokat is alkalmazva.

Javallat:

Metotrexáttal (MTX) kombinálva javallt a súlyos, aktív rheumatoid arthritis kezelésére olyan felnőtt betegek esetében, akik nem reagáltak megfelelő módon vagy intoleranciát mutattak más, a betegség progresszióját befolyásoló reuma-ellenes (DMARD, disease-modifying anti-rheumatic drug) szerrel történő kezelésre, beleértve egy vagy több tumornekrózis faktor (TNF) gátló terápiát is.

Adagolás:

Kétféle kiszerelésben van forgalomban (10 ml és 50 ml, 10 mg/ml koncentráció, azaz 100 mg és 500 mg-os adagok), infúzióban történő alkalmazásra. Az elkészített MabThera oldatot iv. infúzió formájában kell adni egy kizárólag erre a célra használt infúziós szereléken keresztül. Az elkészített infúziós oldat nem adható be iv. lökés vagy bolus injekció formájában. A MabThera infúziót tapasztalt orvos szigorú felügyelete mellett, olyan helyen kell beadni, ahol a resuscitációhoz szükséges minden felszerelés azonnal rendelkezésre áll. A MabThera infúziók előtti premedikációként mindig lázcsillapítót és egy antihisztamint, pl. paracetamolt és difenhidramint kell adni. A glükokortikoidokkal történő premedikáció is megfontolandó. A betegeket szigorú megfigyelés alatt kell tartani, mert citokin felszabadulási szindróma alakulhat ki. Amennyiben a betegnél súlyos reakciók fejlődnek ki, különösen súlyos dyspnoe, bronchospasmus vagy hypoxia, az infúziót azonnal abba kell hagyni. A non-Hodgkin lymphomában szenvedő betegeket ezután meg kell vizsgálni, beleértve megfelelő laboratóriumi tesztek elvégzését is, hogy kifejlődött-e náluk a tumor lízis szindróma, továbbá mellkas-röntgent kell készíteni a pulmonalis infiltratio vizsgálatára. Valamennyi betegre vonatkozik, hogy az infúziót az összes tünet megszűnte, illetve a laboratóriumi értékek és a mellkas-röntgen normalizálódása után lehet újra indítani. Ekkor az infúzió folytatható, de maximum az előző sebesség felével. Ha ugyanazok a súlyos tünetek másodszor is megjelennek, komolyan meg kell fontolni a kezelés abbahagyását, mindig az adott esettől

függően. Az infúzió által kiváltott enyhe vagy közepes reakciók rendszerint megszűnnek az infúzió sebességének csökkentésére. Ha a tünetek javulnak, az infúzió sebessége növelhető.

Egy MabThera kúra két 1000 mg-os iv. infúzióból áll. A MabThera ajánlott adagja 1000 mg iv. infúzióban, majd ezt követi egy második 1000 mg-os iv. infúzió két hét múlva. A betegség aktivitását rendszeresen ellenőrizni kell. Kevés klinikai adat áll rendelkezésre az ismételt MabThera kúrák biztonságosságára és hatásosságára vonatkozóan. Egy kis obszervációs kohorsz tanulmányban kb. 600 beteg, akiknél a betegség folyamatos aktivitása igazolható volt, 2-5 ismételt kúrát kapott 6-12 hónappal az előző kúrát követően. Az első MabThera kúrát követően humán anti-kiméra antitestek (HACA, Human Anti-Chimeric Antibody) fejlődtek ki néhány beteg esetében. A HACA jelenléte az infúziós vagy allergiás reakciók rosszabbodásával járhat a következő kúrák második infúzióját követően. Ezenkívül egy esetben humán anti-kiméra antitestek jelenlétekor a további alkalmazott kúrák során a B-sejt depléció elégtelenségét figyelték meg. Ezért a MabThera-kezelés előny/kockázat arányát alaposan meg kell fontolni az ismételt MabThera kúrák alkalmazása előtt. Ha egy ismételt kúra alkalmazását mérlegelik, legalább 16 hétnek kell eltelnie a két egymást követő kúra között. A kiegészítő glükokortikoid, szalicilát, nem-szteroid gyulladásgátló vagy fájdalomcsillapító kezelés a MabThera-kezelés alatt folytatható. A reumatoid arthritises betegeknek 100 mg iv. metilprednizolon premedikációt kell kapniuk 30 perccel a MabThera-kezelés előtt, az akut infúziós reakciók arányának és súlyosságának csökkentésére.

Az egyes kúrák első infúziója: Az infúzió ajánlott kezdő sebessége 50 mg/óra, ami az első 30 percet követően 30 percenként 50 mg/órás sebességgel tovább emelhető, legfeljebb 400 mg/óra sebességig. Az egyes kúrák második infúziója: A következő MabThera adagok infúziós kezdő sebessége 100 mg/óra, ami 30 percenként 100 mg/órás sebességgel tovább emelhető, legfeljebb 400 mg/óra sebességig.

Kölcsönhatás:

Jelenleg kevés adat áll rendelkezésre a MabThera lehetséges gyógyszerkölcsönhatásaira vonatkozóan. A metotrexáttal történő együttadás nincs hatással a MabThera farmakokinetikájára reumatoid arthritisen szenvedő betegeken. Azok a betegek, akiknek humán anti-egér antitest vagy humán anti-kiméra antitest (HAMA/HACA) titerük van, allergiás vagy túlérzékenységi reakciókat produkálhatnak, ha más diagnosztikus vagy terápiás monoklonális antitestekkel kezelik őket. A MabThera normál B-sejtek deplécióját okozó, a CHOP vagy CVP kemoterápiától eltérő anyagokkal történő, szimultán vagy szekvenciális kombinációjának tolerálhatósága nem ismert. A reumatoid arthritisen szenvedő betegek egy

kis kohorszában 110 beteg kapott további, egyéb DMARD (beleértve a biológiai ágenseket) kezelést. A betegek a további DMARD kezelést 4-6 hónappal a MabThera-kezelés után, és általában a perifériás B-sejt depléción idején kapták. A klinikailag releváns fertőzések aránya 7,8/100 betegév volt.

Ellenjavallat:

A készítmény hatóanyagával vagy bármely összetevőjével vagy egér fehérjével szembeni túlérzékenység. Aktív, súlyos fertőzések. Súlyos szívelégtelenség (NYHA IV. stádium) vagy súlyos, nem kontrollált szívbetegség.

10.7.5 Abatacept

Az abatacept (ATC kód: L04AA24 gyári név: Orencia) fúziós protein, amelyet kínai hörcsög ovariumsejtekben rekombináns DNS technológiával állítanak elő.

Javallat:

Metotrexáttal kombinálva olyan közepesen súlyos vagy súlyos aktív rheumatoid arthritisben szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallt, akiknél az egyéb betegségmódosító antireumatikus gyógyszerekkel (DMARD), köztük legalább egy tumornekrózis faktor /TNF/ inhibitorral végzett kezelés nem eredményezett megfelelő terápiás választ vagy intoleranciához vezetett. Az abatacept - metotrexát kombinált kezelés bizonyítottan csökkenti az ízületi károsodás progresszióját, és javítja a fizikális funkciókat.

Adagolás:

A kezelést csak olyan szakorvos indíthatja el és felügyelheti, aki jártas a rheumatoid arthritis diagnosztizálásában és kezelésében.

A Orenciát 30-perces intravénás infúzióban kell beadni, adagja testtömegetől függ (<60 kg: 500 mg, 60-100 kg: 750 mg, >100 kg: 1000 mg). A kezdeti alkalmazást követően az ORENCIA az első infúzió beadása utáni 2. és 4. héten, majd ezt követően 4-hetenként alkalmazandó.

Az ORENCIA 250 mg injekciós üveg tartalmát 10 ml injekcióhoz való vízben kell feloldani, a mellékelt szilikonmentes fecskendő segítségével. Az így elkészített oldatot az intravénás infúzió beadása előtt 0,9%-os (9 mg/ml) nátrium-klorid injekciós oldattal 100 ml-re kell hígítani. Nincs szükség a dózis módosítására más DMARD-kal, kortikoszteroidokkal, szalicilátokkal, nem szteroid gyulladásgátlókkal (NSAID-ok) vagy analgetikumokkal kombinált alkalmazás esetén. Ha a 6-hónapos kezelés alatt az abataceptre nincs terápiás válasz, mérlegelni kell a kezelés folytatásának potenciális előnyeit, az ismert és a lehetséges kockázatokat, valamint a terápiás alternatívákat. Idős betegek esetén nincs szükség a dózis módosítására.

Kölcsönhatás:

Kombináció TNF-gátló szerekkel: Kevés tapasztalat áll rendelkezésre abatacept TNF-gátló szerekkel való kombinációs alkalmazásáról (lásd 5.1 pont). Míg a TNF-gátló szerek az abatacept clearance-ét nem befolyásolták, placebo-kontrollos klinikai vizsgálatokban, az egyidejűleg abatacept és TNF-gátló szer kezelést kapó betegeknél több fertőzést, illetve

súlyos fertőzéseket tapasztaltak, mint a csak TNF-gátló szer kezelésben részesülő betegeknél. Ezért az ORENCIA TNF-gátló szerrel történő együttes alkalmazása nem javasolt.

Kombináció más gyógyszerekkel: Populációs farmakokinetikai analízisek során a metotrexátnak, az NSAID-oknak, illetve a kortikoszteroidoknak az abatacept clearance-ére gyakorolt semmilyen hatását nem mutatták ki. Az abatacept szulfaszalazinnal, hidroxiklorokinnal, illetve leflunomiddal való kombinációs alkalmazása során nem állapítottak meg jelentős gyógyszerbiztonságossági problémát. Az immunrendszerre ható egyéb gyógyszerekkel való kombinációra és a vakcinációra vonatkozóan.

Ellenjavallat:

A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. Súlyos és nem megfelelően kezelt fertőzések, mint pl. sepsis és opportunist fertőzések.

10.8 Az RCT-k megkeresésére használt keresési stratégiák

Tocilizumab:

```
("arthritis, rheumatoid"[MeSH Terms] OR ("arthritis"[All Fields] AND "rheumatoid"[All Fields]) OR "rheumatoid arthritis"[All Fields] OR ("rheumatoid"[All Fields] AND "arthritis"[All Fields])) AND (("tocilizumab"[Substance Name] OR "tocilizumab"[All Fields]) OR mra[All Fields] OR ("atlizumab"[Substance Name] OR "atlizumab"[All Fields]) OR Anti-Interleukin-6[All Fields] OR (("receptors, interleukin-6"[MeSH Terms] OR ("receptors"[All Fields] AND "interleukin-6"[All Fields]) OR "interleukin-6 receptors"[All Fields] OR "interleukin 6 receptor"[All Fields]) AND antagonist[All Fields]) OR (("receptors, interleukin-6"[MeSH Terms] OR ("receptors"[All Fields] AND "interleukin-6"[All Fields]) OR "interleukin-6 receptors"[All Fields] OR "interleukin 6 receptor"[All Fields]) AND ("antibodies"[MeSH Terms] OR "antibodies"[All Fields] OR "antibody"[All Fields]))) AND (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms] OR "random allocation"[MeSH Terms] OR "double-blind method"[MeSH Terms] OR "single-blind method"[MeSH Terms]) NOT ("animals"[MeSH Terms] NOT "humans"[MeSH Terms])
```

Abatacept:

```
((("abatacept"[Substance Name] OR "abatacept"[All Fields]) AND ("arthritis, rheumatoid"[MeSH Terms] OR ("arthritis"[All Fields] AND "rheumatoid"[All Fields]) OR "rheumatoid arthritis"[All Fields] OR ("rheumatoid"[All Fields] AND "arthritis"[All Fields])))) AND (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms] OR "random allocation"[MeSH Terms] OR "double-blind method"[MeSH Terms] OR "single-blind method"[MeSH Terms]) NOT ("animals"[MeSH Terms] NOT "humans"[MeSH Terms]) AND English[lang])
```

Rituximab:

```
((("rituximab"[Substance Name] OR "rituximab"[All Fields]) AND ("arthritis, rheumatoid"[MeSH Terms] OR ("arthritis"[All Fields] AND "rheumatoid"[All Fields]) OR "rheumatoid arthritis"[All Fields] OR ("rheumatoid"[All Fields] AND "arthritis"[All Fields])))) AND (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR
```

"randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms] OR "random allocation"[MeSH Terms] OR "double-blind method"[MeSH Terms] OR "single-blind method"[MeSH Terms]) NOT ("animals"[MeSH Terms] NOT "humans"[MeSH Terms]) AND English[lang]

INFLIXIMAB

((("infliximab"[Substance Name] OR "infliximab"[All Fields]) AND ("arthritis, rheumatoid"[MeSH Terms] OR ("arthritis"[All Fields] AND "rheumatoid"[All Fields]) OR "rheumatoid arthritis"[All Fields] OR ("rheumatoid"[All Fields] AND "arthritis"[All Fields]))) AND (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms] OR "random allocation"[MeSH Terms] OR "double-blind method"[MeSH Terms] OR "single-blind method"[MeSH Terms]) NOT ("animals"[MeSH Terms] NOT "humans"[MeSH Terms]) AND (("2005/02/01"[PDAT] : "2009/02/27"[PDAT]) AND English[lang]))

ADALIMUMAB:

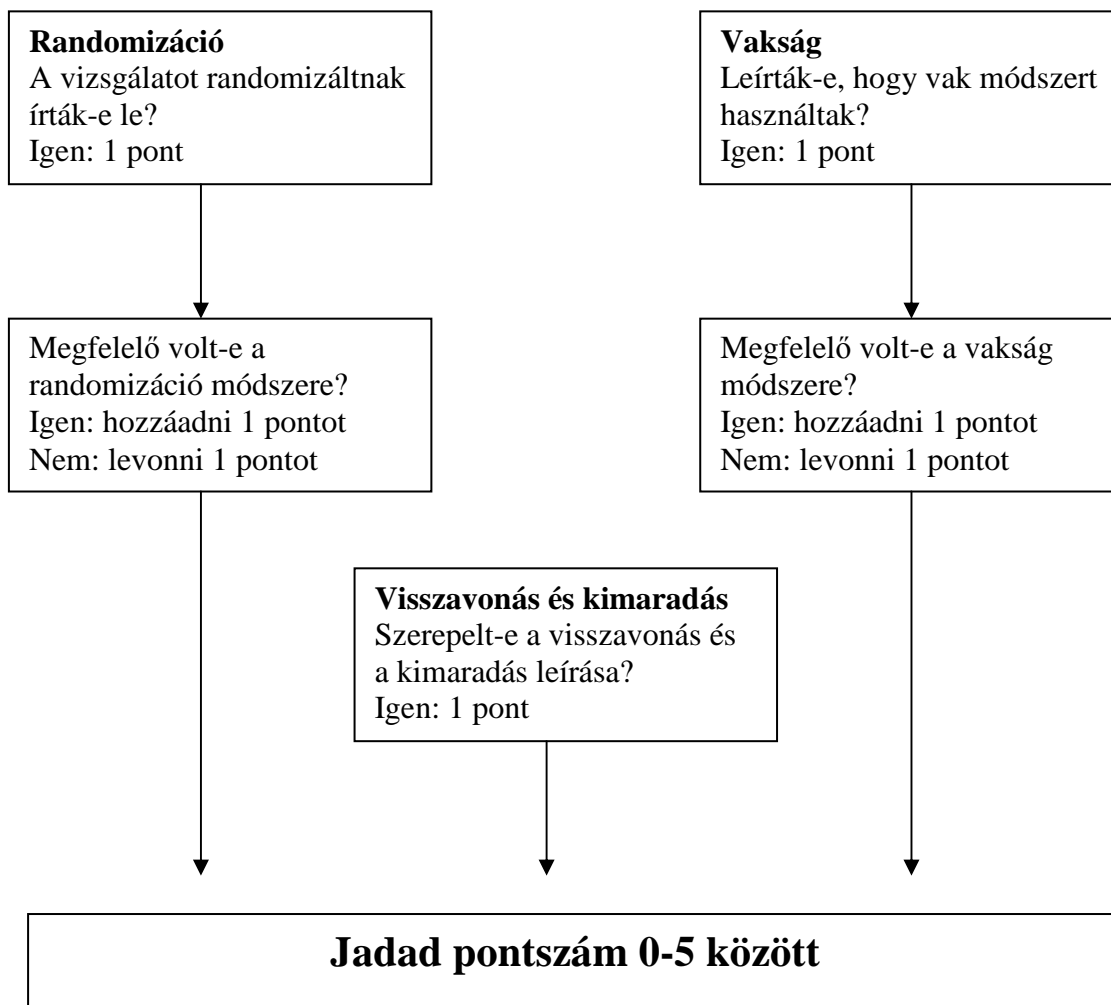
("adalimumab"[Substance Name] OR "adalimumab"[All Fields]) AND ("arthritis, rheumatoid"[MeSH Terms] OR ("arthritis"[All Fields] AND "rheumatoid"[All Fields]) OR "rheumatoid arthritis"[All Fields] OR ("rheumatoid"[All Fields] AND "arthritis"[All Fields])) AND (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms] OR "random allocation"[MeSH Terms] OR "double-blind method"[MeSH Terms] OR "single-blind method"[MeSH Terms]) NOT ("animals"[MeSH Terms] NOT "humans"[MeSH Terms]) AND (("2005/02/01"[PDAT] : "2009/02/27"[PDAT]) AND English[lang])

ETANERCEPT

((("TNFR-Fc fusion protein"[Substance Name] OR "TNFR-Fc fusion protein"[All Fields] OR "etanercept"[All Fields]) AND ("arthritis, rheumatoid"[MeSH Terms] OR ("arthritis"[All Fields] AND "rheumatoid"[All Fields]) OR "rheumatoid arthritis"[All Fields] OR ("rheumatoid"[All Fields] AND "arthritis"[All Fields]))) AND (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms] OR "random allocation"[MeSH Terms] OR "double-blind method"[MeSH Terms] OR

"single-blind method"[MeSH Terms]) NOT ("animals"[MeSH Terms] NOT "humans"[MeSH Terms]) AND (("2005/02/01"[PDAT] : "2009/02/27"[PDAT]) AND English[lang])

10.9 A vizsgálatok értékelésének módszer Jadad szerint



10.10 A randomizált klinikai vizsgálatok kiválogatása és kizárása

TOCILIZUMAB:

Sorszám	Találat megnevezése és hivatkozás	Beválogatás/ kizárás oka
1	<i>Nishimoto N.</i> [IL-6 inhibitors for treatment of rheumatoid arthritis] Nippon Naika Gakkai Zasshi. 2008 Oct 10;97(10):2413-7. Japanese.	Kizárva – Review
2	<i>Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, Mysler EF, da Silva NA, Alecock E, Woodworth T, Gomez-Reino JJ.</i> Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. Arthritis Rheum. 2008 Oct;58(10):2968-80.	Beválogatva
3	<i>Nishimoto N, Terao K, Mima T, Nakahara H, Takagi N, Kakehi T.</i> Mechanisms and pathologic significances in increase in serum interleukin-6 (IL-6) and soluble IL-6 receptor after administration of an anti-IL-6 receptor antibody, tocilizumab, in patients with rheumatoid arthritis and Castleman disease. Blood. 2008 Nov 15;112(10):3959-64. Epub 2008 Sep 10.	Nem klinikai vizsgálat
4	<i>Manfredi M, Benucci M.</i> [The role of interleukin-6 in rheumatoid arthritis] Recenti Prog Med. 2008 Jun;99(6):291-4. Italian.	Kizárva – Review
5	<i>Emery P, Keystone E, Tony HP, Cantagrel A, van Vollenhoven R, Sanchez A, Alecock E, Lee J, Kremer J.</i> IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. Ann Rheum Dis. 2008 Nov;67(11):1516-23. Epub 2008 Jul 14.	Beválogatva
6	<i>Yokota S, Imagawa T, Mori M, Miyamae T, Aihara Y, Takei S, Iwata N, Umebayashi H, Murata T, Miyoshi M, Tomiita M, Nishimoto N, Kishimoto T.</i> Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. Lancet. 2008 Mar 22;371(9617):998-1006.	Kizárva - RCT, de JIA indikáció

Sorszám	Találat megnevezése és hivatkozás	Beválogatás/ kizárás oka
7	<i>Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, Ramos-Remus C, Rovensky J, Alecock E, Woodworth T, Alten R; OPTION Investigators.</i> Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. Lancet. 2008 Mar 22;371(9617):987-97.	Beválogatva
8	<i>Bongartz T.</i> Tocilizumab for rheumatoid and juvenile idiopathic arthritis. Lancet. 2008 Mar 22;371(9617):961-3. No abstract available.	Kizárva – Review
9	<i>Kavanaugh A.</i> Interleukin-6 inhibition and clinical efficacy in rheumatoid arthritis treatment--data from randomized clinical trials. Bull NYU Hosp Jt Dis. 2007;65 Suppl 1:S16-20. Review.	Kizárva – Review
10	<i>Looney RJ, Stohl W.</i> New and promising treatments for rheumatoid arthritis. Am J Orthop. 2007 Jul;36(7 Suppl):18-23. Review. No abstract available.	Kizárva – Review
11	<i>Nishimoto N.</i> [Humanized anti-human IL-6 receptor antibody, tocilizumab] Nippon Rinsho. 2007 Jul;65(7):1218-25. Review. Japanese.	Kizárva - Review
12	<i>Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Murata N, van der Heijde D, Kishimoto T.</i> Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an x ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab. Ann Rheum Dis. 2007 Sep;66(9):1162-7. Epub 2007 May 7.	Beválogatva
13	<i>Scherer HU, Burmester GR.</i> [Biologicals in the treatment of rheumatic diseases] Dtsch Med Wochenschr. 2006 Oct 13;131(41):2279-85. Review. German. No abstract available.	Kizárva – Review
14	<i>Paul-Pletzer K.</i> Tocilizumab: blockade of interleukin-6 signaling pathway as a therapeutic strategy for inflammatory disorders. Drugs Today (Barc). 2006 Sep;42(9):559-76. Review.	Kizárva – Review

Sorszám	Találat megnevezése és hivatkozás	Beválogatás/ kizárás oka
15	<i>Maini RN, Taylor PC, Szechinski J, Pavelka K, Bröhl J, Balint G, Emery P, Raemen F, Petersen J, Smolen J, Thomson D, Kishimoto T; CHARISMA Study Group.</i> Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. Arthritis Rheum. 2006 Sep;54(9):2817-29. Erratum in: Arthritis Rheum. 2008 Mar;58(3):887.	beválogatva
16	<i>Nishimoto N.</i> [Anti-IL-6 receptor antibody] Nippon Rinsho. 2005 May;63 Suppl 5:723-7. Review. Japanese. No abstract available.	Kizárva – Review
17	<i>Straub RH, Härle P, Yamana S, Matsuda T, Takasugi K, Kishimoto T, Nishimoto N.</i> Anti-interleukin-6 receptor antibody therapy favors adrenal androgen secretion in patients with rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Arthritis Rheum. 2006 Jun;54(6):1778-85.	Kizárva – nem megfelelő végpont
18	Weisman MH, Durez P, Hallegua D, Aranda R, Becker JC, Nuamah I, Vratsanos G, Zhou Y, Moreland LW. Reduction of inflammatory biomarker response by abatacept in treatment of rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2006 Nov;33(11):2162-6. Epub 2006 Oct 1.	Kizárva – abatacept
19	Vgontzas AN, Zoumakis E, Lin HM, Bixler EO, Trakada G, Chrousos GP. Marked decrease in sleepiness in patients with sleep apnea by etanercept, a tumor necrosis factor-alpha antagonist. J Clin Endocrinol Metab. 2004 Sep;89(9):4409-13.	Kizárva – etanercept
20	<i>Nishimoto N, Yoshizaki K, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Hashimoto J, Azuma J, Kishimoto T.</i> Treatment of rheumatoid arthritis with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum. 2004 Jun;50(6):1761-9.	Beválogatva
21	<i>Carrasco R, Smith JA, Lovell D.</i> Biologic agents for the treatment of juvenile rheumatoid arthritis: current status. Paediatr Drugs. 2004;6(3):137-46. Erratum in: Paediatr Drugs. 2005;7(2):136. Carrasco, Ruy [added]; Smith, Judith A [added].	Kizárva – nem RA, JIA indikáció

Sorszám	Találat megnevezése és hivatkozás	Beválogatás/ kizárás oka
22	<i>[No authors listed]</i> Atlizumab: anti-IL-6 receptor antibody-Chugai, anti-interleukin-6 receptor antibody-Chugai, MRA-Chugai. BioDrugs. 2003;17(5):369-72.	Nem RCT – kizárva
23	<i>Choy EH, Isenberg DA, Garrood T, Farrow S, Ioannou Y, Bird H, Cheung N, Williams B, Hazleman B, Price R, Yoshizaki K, Nishimoto N, Kishimoto T, Panayi GS.</i> Therapeutic benefit of blocking interleukin-6 activity with an anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. Arthritis Rheum. 2002 Dec;46(12):3143-50.	Kizárva – RA és RCT, de alacsony betegszám és fázis I,II. vizsgálat
24	<i>Barrera P, Joosten LA, den Broeder AA, van de Putte LB, van Riel PL, van den Berg WB.</i> Effects of treatment with a fully human anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody on the local and systemic homeostasis of interleukin 1 and TNFalpha in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2001 Jul;60(7):660-9.	Kizárva – nem anti IL-6
25	<i>Choy EH, Rankin EC, Kassimos D, Vetterlein O, Garyfallos A, Ravirajan CT, Sopwith M, Eastell R, Kingsley GH, Isenberg DA, Panayi GS.</i> The engineered human anti-tumor necrosis factor-alpha antibody CDP571 inhibits inflammatory pathways but not T cell activation in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 1999 Nov;26(11):2310-7.	Kizárva – nem anti IL-6
26	<i>Charles P, Elliott MJ, Davis D, Potter A, Kalden JR, Antoni C, Breedveld FC, Smolen JS, Eberl G, deWoody K, Feldmann M, Maini RN.</i> Regulation of Cytokines, Cytokine Inhibitors, and Acute-Phase Proteins Following Anti-TNF- α Therapy in Rheumatoid Arthritis1 The Journal of Immunology, 1999, 163: 1521-1528.	Kizárva – nem anti IL-6
27	<i>Elliott MJ, Maini RN.</i> Anti-cytokine therapy in rheumatoid arthritis. Baillieres Clin Rheumatol. 1995 Nov;9(4):633-52.	Kizárva – Review

ABATACEPT:

Sorszám	Találat megnevezése	Beválogatás / kizárás oka
1	<i>Weisman MH, Durez P, Hallegua D, Aranda R, Becker JC, Nuamah I, Vratsanos G, Zhou Y, Moreland LW.</i> Reduction of inflammatory biomarker response by abatacept in treatment of rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2006 Nov;33(11):2162-6.	kizárva – korábbi RCT biomarker eredményei
2	<i>Russell AS, Wallenstein GV, Li T, Martin MC, Maclean R, Blaisdell B, Gajria K, Cole JC, Becker JC, Emery P.</i> Abatacept improves both the physical and mental health of patients with rheumatoid arthritis who have inadequate response to methotrexate treatment. Ann Rheum Dis. 2007 Feb;66(2):189-94.	korábbi RCT (AIM vizsgálat) HRQL eredménye
3	<i>Weinblatt M, Combe B, Covucci A, Aranda R, Becker JC, Keystone E.</i> Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and non biologic disease-modifying antirheumatic drugs: A one-year randomized, placebo-controlled study. Arthritis Rheum. 2006 Sep;54(9):2807-16.	beválogatva
4	<i>Weinblatt M, Schiff M, Goldman A, Kremer J, Luggen M, Li T, Chen D, Becker JC.</i> Selective costimulation modulation using abatacept in patients with active rheumatoid arthritis while receiving etanercept: a randomised clinical trial. Ann Rheum Dis. 2007 Feb;66(2):228-34.	beválogatva
5	<i>Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, Russell AS, Emery P, Abud-Mendoza C, Szechinski J, Li T, Ge Z, Becker JC, Westhovens R.</i> Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial. Ann Intern Med. 2006 Jun 20;144(12):865-76. Summary for patients in: Ann Intern Med. 2006 Jun 20;144(12):I18.	beválogatva
6	<i>Emery P, Kosinski M, Li T, Martin M, Williams GR, Becker JC, Blaisdell B, Ware JE Jr, Birbara C, Russell AS.</i> Treatment of rheumatoid arthritis patients with abatacept and methotrexate significantly improved health-related quality of life. J Rheumatol. 2006 Apr;33(4):681-9.	korábbi RCT (Kremer 2003) HRQL eredménye

Sorszám	Találat megnevezése	Beválogatás / kizárás oka
7	<i>Westhovens R, Cole JC, Li T, Martin M, Maclean R, Lin P, Blaisdell B, Wallenstein GV, Aranda R, Sherrer Y.</i> Improved health-related quality of life for rheumatoid arthritis patientstreated with abatacept who have inadequate response to anti-TNF therapy in adouble-blind, placebo-controlled, multicentre randomized clinical trial. Rheumatology (Oxford). 2006 Oct;45(10):1238-46.	korábbi RCT (ATTAIN vizsgálat) HRQL eredménye
8	<i>Genovese MC, Becker JC, Schiff M, Luggen M, Sherrer Y, Kremer J, Birbara C, Box J, Natarajan K, Nuamah I, Li T, Aranda R, Hagerty DT, Dougados M.</i> Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. N Engl J Med. 2005 Sep 15;353(11):1114-23. Erratum in: N Engl J Med. 2005 Nov24;353(21):2311.	beválogatva
9	<i>Kremer JM, Dougados M, Emery P, Durez P, Sibilia J, Shergy W, Steinfeld S, Tindall E, Becker JC, Li T, Nuamah IF, Aranda R, Moreland LW.</i> Treatment of rheumatoid arthritis with the selective costimulation modulatorabatacept: twelve-month results of a phase IIb, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum. 2005 Aug;52(8):2263-71. Erratum in: Arthritis Rheum. 2005Oct;52(10):3321.	RCT nyílt után-követése
10	<i>Kremer JM, Westhovens R, Leon M, Di Giorgio E, Alten R, Steinfeld S, Russell A, Dougados M, Emery P, Nuamah IF, Williams GR, Becker JC, Hagerty DT, Moreland LW.</i> Treatment of rheumatoid arthritis by selective inhibition of T-cell activationwith fusion protein CTLA4Ig. N Engl J Med. 2003 Nov 13;349(20):1907-15.	beválogatva
11	<i>Moreland LW, Alten R, Van den Bosch F, Appelboom T, Leon M, Emery P, Cohen S, Luggen M, Shergy W, Nuamah I, Becker JC.</i> Costimulatory blockade in patients with rheumatoid arthritis: a pilot, dose-finding, double-blind, placebo-controlled clinical trial evaluatingCTLA-4Ig and LEA29Y eighty-five days after the first infusion. Arthritis Rheum. 2002 Jun;46(6):1470-9.	kizárva – pilot study
12	<i>Lehman TJ.</i> Are withdrawal trials in paediatric rheumatic disease helpful? Lancet. 2008 Aug 2;372(9636):348-50.	Nem RCT

Sorszám	Találat megnevezése	Beválogatás / kizárás oka
13	<p><i>Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, Paz E, Rubio-Pérez N, Silva CA, Abud-Mendoza C, Burgos-Vargas R, Gerloni V, Melo-Gomes JA, Saad-Magalhães C, Sztajn bok F, Goldenstein-Schainberg C, Scheinberg M, Penades IC, Fischbach M, Orozco J, Hashkes PJ, Hom C, Jung L, Lepore L, Oliveira S, Wallace CA, Sigal LH, Block AJ, Covucci A, Martini A, Giannini EH;</i> Paediatric Rheumatology INternational Trials Organization; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial. Lancet. 2008 Aug 2;372(9636):383-91.</p>	JIA indikáció
14	<p><i>Li T, Gignac M, Wells G, Shen S, Westhovens R.</i> Decreased external home help use with improved clinical status in rheumatoid arthritis: an exploratory analysis of the Abatacept in Inadequate responders to Methotrexate (AIM) trial. Clin Ther. 2008 Apr;30(4):734-48.</p>	AIM vizsgálat másodközlés
15	<p><i>Cole JC, Li T, Lin P, MacLean R, Wallenstein GV.</i> Treatment impact on estimated medical expenditure and job loss likelihood in rheumatoid arthritis: re-examining quality of life outcomes from a randomized placebo-controlled clinical trial with abatacept. Rheumatology (Oxford). 2008 Jul;47(7):1044-50.</p>	ATTAIN és AIM vizsgálat másodközlés
16	<p><i>Hassett AL, Li T, Buyske S, Savage SV, Gignac MA.</i> The multi-faceted assessment of independence in patients with rheumatoid arthritis: preliminary validation from the ATTAIN study. Curr Med Res Opin. 2008 May;24(5):1443-53.</p>	ATTAIN utánközlés
17	<p><i>Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, Russell AS, Emery P, Abud-Mendoza C, Szechiński J, Li T, Teng J, Becker JC, Westhovens R.</i> Results of a two-year followup study of patients with rheumatoid arthritis who received a combination of abatacept and methotrexate. Arthritis Rheum. 2008 Apr;58(4):953-63.</p>	Követéses vizsgálat
18	<p><i>Pincus T, Bergman MJ, Yazici Y, Hines P, Raghupathi K, Maclean R.</i> An index of only patient-reported outcome measures, routine assessment of patient index data 3 (RAPID3), in two abatacept clinical trials: similar results to disease activity score (DAS28) and other RAPID indices that include physician-reported measures. Rheumatology (Oxford). 2008 Mar;47(3):345-9.</p>	Két RCT összehasonlítása

Sorszám	Találat megnevezése	Beválogatás / kizárás oka
19	<p><i>Genant HK, Peterfy CG, Westhovens R, Becker JC, Aranda R, Vratsanos G, Teng J, Kremer JM.</i></p> <p>Abatacept inhibits progression of structural damage in rheumatoid arthritis: results from the long-term extension of the AIM trial.</p> <p>Ann Rheum Dis. 2008 Aug;67(8):1084-9.</p>	RCT – AIM vizsgálat utánkövetés
20	<p><i>Schiff M, Keiserman M, Coddling C, Songcharoen S, Berman A, Nayiager S, Saldate C, Li T, Aranda R, Becker JC, Lin C, Cornet PL, Dougados M.</i></p> <p>Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate.</p> <p>Ann Rheum Dis. 2008 Aug;67(8):1096-103.</p>	beválogatva: abatacept és infliximab
21	<p><i>Genovese MC, Schiff M, Luggen M, Becker JC, Aranda R, Teng J, Li T, Schmidely N, Le Bars M, Dougados M.</i></p> <p>Efficacy and safety of the selective co-stimulation modulator abatacept following 2 years of treatment in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to anti-tumour necrosis factor therapy.</p> <p>Ann Rheum Dis. 2008 Apr;67(4):547-54.</p>	ATTAIN study utánkövetése
22	<p><i>Wells G, Li T, Maxwell L, Maclean R, Tugwell P.</i></p> <p>Responsiveness of patient reported outcomes including fatigue, sleep quality, activity limitation, and quality of life following treatment with abatacept for rheumatoid arthritis.</p> <p>Ann Rheum Dis. 2008 Feb;67(2):260-5.</p>	Másodlagos végpontok (ATTAIN study)
23	<p><i>Martin M, Kosinski M, Bjorner JB, Ware JE Jr, Maclean R, Li T.</i></p> <p>Item response theory methods can improve the measurement of physical function by combining the modified health assessment questionnaire and the SF-36 physical function scale.</p> <p>Qual Life Res. 2007 May;16(4):647-60.</p>	RCT – Kremer 2003 vizsgálat másodközlés

RITUXIMAB

Sorszám	Találat megnevezése	Beválogatás/ kizárás oka
1.	<i>Owczarczyk K, Hellmann M, Fliedner G, Röhrs T, Maizus K, Passon D, Hallek M, Rubbert</i> A Clinical outcome and B cell depletion in patients with rheumatoid arthritis receiving rituximab monotherapy in comparison with patients receiving concomitant methotrexate. Ann Rheum Dis. 2008 Nov;67(11):1648-9.	Nem RCT, letter
2	<i>Keystone E, Burmester GR, Furie R, Loveless JE, Emery P, Kremer J, Tak PP, Broder MS, Yu E, Cravets M, Magrini F, Jost F.</i> Improvement in patient-reported outcomes in a rituximab trial in patients with severe rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy. Arthritis Rheum. 2008 Jun 15;59(6):785-93.	RCT, másodlagos végpontok elemzése (REFLEX vizsgálat)
3	<i>Dass S, Bowman SJ, Vital EM, Ikeda K, Pease CT, Hamburger J, Richards A, Rauz S, Emery P.</i> Reduction of fatigue in Sjögren syndrome with rituximab: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study. Ann Rheum Dis. 2008 Nov;67(11):1541-4.	RCT, de nem RA indikáció
4	<i>Mease PJ, Revicki DA, Szechinski J, Greenwald M, Kivitz A, Barile-Fabris L, Kalsi J, Eames J, Leirisalo-Repo M.</i> Improved health-related quality of life for patients with active rheumatoid arthritis receiving rituximab: Results of the Dose-Ranging Assessment: International Clinical Evaluation of Rituximab in Rheumatoid Arthritis (DANCER) Trial. J Rheumatol. 2008 Jan;35(1):20-30.	RCT, másodlagos végpontok elemzése (DANCER vizsgálat)
5	<i>Matthews R.</i> Autoimmune diseases. The B cell slayer. Science. 2007 Nov 23;318(5854):1232-3. No abstract available.	Nem RCT (review)
6	<i>[No authors listed]</i> Rituximab: new indication. In rheumatoid arthritis: for a few patients, with close monitoring. Prescrire Int. 2007 Oct;16(91):186-8.	Nem RCT (review)

Sorszám	Találat megnevezése	Beválogatás/ kizárás oka
7	<i>Breedveld F, Agarwal S, Yin M, Ren S, Li NF, Shaw TM, Davies BE.</i> Rituximab pharmacokinetics in patients with rheumatoid arthritis: B-cell levels do not correlate with clinical response. J Clin Pharmacol. 2007 Sep;47(9):1119-28.	Nem klinikai végpont
8	<i>Pers JO, Devauchelle V, Daridon C, Bendaoud B, Le Berre R, Bordron A, Hutin P, Renaudineau Y, Dueymes M, Loisel S, Berthou C, Saraux A, Youinou P.</i> BAFF-modulated repopulation of B lymphocytes in the blood and salivary glands of rituximab-treated patients with Sjögren's syndrome. Arthritis Rheum. 2007 May;56(5):1464-77.	Nem RA indikáció
9	<i>Strand V, Balbir-Gurman A, Pavelka K, Emery P, Li N, Yin M, Lehane PB, Agarwal S.</i> Sustained benefit in rheumatoid arthritis following one course of rituximab: improvements in physical function over 2 years. Rheumatology (Oxford). 2006 Dec;45(12):1505-13.	RCT utánkövetés
10	<i>Palylyk-Colwell E, McGahan L.</i> Rituximab for rheumatoid arthritis. Issues Emerg Health Technol. 2006 Sep;(89):1-4.	Nem RCT (review)
11	<i>Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC, Keystone EC, Loveless JE, Burmester GR, Cravets MW, Hessey EW, Shaw T, Totoritis MC; REFLEX Trial Group.</i> Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. Arthritis Rheum. 2006 Sep;54(9):2793-806.	beválogatva
12	<i>Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, Schechtman J, Szczepanski L, Kavanaugh A, Racewicz AJ, van Vollenhoven RF, Li NF, Agarwal S, Hessey EW, Shaw TM; DANCER Study Group.</i> The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. Arthritis Rheum. 2006 May;54(5):1390-400.	beválogatva

Sorszám	Találat megnevezése	Beválogatás/ kizárás oka
13	<p><i>Ng CM, Bruno R, Combs D, Davies B.</i> Population pharmacokinetics of rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) in rheumatoid arthritis patients during a phase II clinical trial. J Clin Pharmacol. 2005 Jul;45(7):792-801.</p>	Nem RCT (modell)
14	<p><i>Edwards JC, Leandro MJ, Cambridge G.</i> B lymphocyte depletion in rheumatoid arthritis: targeting of CD20. Curr Dir Autoimmun. 2005;8:175-92.</p>	Nem RCT (review)
15	<p><i>Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, Stevens RM, Shaw T.</i> Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 2004 Jun 17;350(25):2572-81.</p>	beválogatva
16	<p><i>Kneitz C, Wilhelm M, Tony HP.</i> Improvement of refractory rheumatoid arthritis after depletion of B cells. Scand J Rheumatol. 2004;33(2):82-6.</p>	Nem RCT és alacsony betegszám
17	<p><i>Keystone E, Emery P, Peterfy CG, Tak PP, Cohen S, Genovese MC, Dougados M, Burmester GR, Greenwald M, Kvien TK, Williams S, Hagerty D, Cravets MW, Shaw T.</i> Rituximab inhibits structural joint damage in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitor therapies. Ann Rheum Dis. 2009 Feb;68(2):216-21.</p>	REFLEX study másodközlés

TNF-alfa gátlók RCT-inek kiválogatása:

Adalimumab, etanercept és infliximab RCT-k beválogatása és a kizárása –
2005.02.01-2007.04.02.

Sorszám	Találat megnevezése	Beválogatás/ kizárás oka
1	<i>Abe, T., Takeuchi, T., Miyasaka, N. és mtsai.</i> A multicenter, double-blind, randomized, placebo controlled trial of infliximab combined with low dose methotrexat in Japanese patients with rheumatoid arthritis. J. Rheumatol., 2006., 33, 37-44.	Kizárva – rövid követési idő
2	<i>Bathon, J. M., Martin, R. W., Fleischmann, R. M. és mtsai.</i> A comparison of etanercept and methotrexat in patients with early <i>rheumatoid</i> arthritis. N. Engl J. Med., 2000., 343, 1586-1593.	kizárva – nem feltétel a korábbi DMARD kudarca
3	<i>Baumgartner, S. W., Paulus, H. E., Burch F. és mtsai.</i> A study to determine the safety of etanercept (Enbrel) in patients with rheumatoid arthritis who have concomitant comorbid conditions. Arthritis Rheum., 2004., 50, S660-661.	kizárva – csak előadás absztrakt
4	<i>Breedveld, F. C., Weisman, M. H., Kavanaugh, A. F. és mtsai.</i> The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexat versus methotrexat alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexat treatment. Arthritis Rheum., 2006., 54, 26-37.	kizárva – nem feltétel a korábbi DMARD kudarca
5	<i>Combe, B., Codreanu, C., Fiocco, U. és mtsai.</i> Etanercept and sulfasalazine, alone and combined, in patients with active rheumatoid arthritis despite receiving sulfasalazine: a double-blind comparison. Ann Rheum Dis., 2006., 65, 1357-1362.	Kizárva – összehasonlítás aktív kezeléssel
6	<i>den, B. A., van de, P. L., Rau, R. és mtsai.</i> A single dose, placebo controlled study of the fully human anti-tumor necrosis factor-alpha antibody adalimumab (D2E7) in patients with rheumatoid arthritis J. Rheumatol., 2002., 29, 2288-2298.	kizárva – rövid, fázis I. vizsgálat, egy dózist vizsgál
7	<i>Durez, P., Nzeusseu, T. A., Lauwerys, B. R. és mtsai.</i> A randomised comparative study of the short term clinical and biological effects of intravenous pulse methylprednisolone and infliximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexat treatment. Ann Rheum Dis., 2004., 63, 1069-1074.	Kizárva – rövid követési idő

8	<i>Elliott, M. J., Maini, R. N., Feldmann, M. és mtsai.</i> Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis. <i>Lancet.</i> , 1994., 344, 1105-1110.	kizárva – csak egy dózist vizsgál
9	<i>Furst, D. E., Schiff, M. H., Fleischmann, R. M. és mtsai.</i> Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). J. Rheumatol., 2003., 30, 2563-2571.	beválogatva
10	<i>Goekoop-Ruiterman, Y. P., de Vries-Bouwstra, J. K., Allaart, C. F. és mtsai.</i> Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial <i>Arthritis Rheum.</i> , 2005., 52, 3381-3390.	kizárva – nincs megfelelő kontroll, minden ágon szerepel infliximab
11	<i>Johnsen, A. K., Schiff, M. H., Mease, P. J. és mtsai.</i> Comparison of 2 doses of etanercept (50 vs 100 mg) in active rheumatoid arthritis: a randomized double blind study. <i>J. Rheumatol.</i> , 2006., 33, 659-664.	kizárva – nincs megfelelő kontroll
12	<i>Kavanaugh, A., St Clair, E. W., McCune, W. J. és mtsai.</i> Chimeric anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody treatment of patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexat therapy <i>J. Rheumatol.</i> , 2000., 27, 841-850.	kizárva – csak egy dózist vizsgál
13	<i>Keystone, E. C., Kavanaugh, A. F., Sharp, J. T. és mtsai.</i> Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexat therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. Arthritis Rheum., 2004., 50, 1400-1411.	beválogatva
14	<i>Keystone, E. C., Schiff, M. H., Kremer, J. M. és mtsai.</i> Once-weekly administration of 50 mg etanercept in patients with active rheumatoid arthritis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial <i>Arthritis Rheum.</i> , 2004., 50, 353-363.	kizárva – rövid követési idő
15	<i>Klareskog, L., van der, H. D., de Jager, J. P. és mtsai.</i> Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexat compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial <i>Lancet.</i> , 2004., 363, 675-681.	kizárva – kizárási kritérium volt, ha az MTX nem volt hatásos vagy intolerancia jelentkezett

16	<i>Lan, J. L., Chou, S. J., Chen, D. Y. és mtsai.</i> A comparative study of etanercept plus methotrexat and methotrexat alone in Taiwanese patients with active rheumatoid arthritis: a 12-week, double-blind, randomized, placebo-controlled study. J. Formos. Med. Assoc., 2004., 103, 618-623.	Kizárva – rövid követési idő
17	<i>Maini, R., St Clair, E. W., Breedveld, F. és mtsai.</i> Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexat: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. Lancet., 1999., 354, 1932-1939.	beválogatva
18	<i>Maini, R. N., Breedveld, F. C., Kalden, J. R. és mtsai.</i> Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexat in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum., 1998., 41, 1552-1563.	beválogatva
19	<i>Moreland, L. W., Margolies, G., Heck, L. W., Jr. és mtsai.</i> Recombinant soluble tumor necrosis factor receptor (p80) fusion protein: toxicity and dose finding trial in refractory rheumatoid arthritis J. Rheumatol., 1996., 23, 1849-1855.	kizárva – fázis I. vizsgálat, rövid követési idő, csak off-label dózisok
20	<i>Moreland, L. W., Baumgartner, S. W., Schiff, M. H. és mtsai.</i> Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein N. Engl J. Med., 1997., 337, 141-147.	kizárva – rövid követési idő
21	<i>Moreland, L. W., Schiff, M. H., Baumgartner, S. W. és mtsai.</i> Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. Ann Intern. Med., 1999., 130, 478-486.	beválogatva
22	<i>Quinn, M. A., Conaghan, P. G., O'Connor, P. J. és mtsai.</i> Very early treatment with infliximab in addition to methotrexat in early, poor-prognosis rheumatoid arthritis reduces magnetic resonance imaging evidence of synovitis and damage, with sustained benefit after infliximab withdrawal: results from a twelve-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial Arthritis Rheum., 2005., 52, 27-35.	kizárva – nem feltétel a korábbi DMARD kudarc
23	<i>Rau, R., Simianer, S., van Riel, P. L. és mtsai.</i> Rapid alleviation of signs and symptoms of rheumatoid arthritis with intravenous or subcutaneous administration of adalimumab in combination with methotrexat Scand. J. Rheumatol., 2004., 33, 145-153.	kizárva – fázis I. vizsgálat, csak egyszeri dózis

24	<i>St Clair, E. W., van der Heijde, D. M., Smolen, J. S. és mtsai.</i> Combination of infliximab and methotrexat therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. Arthritis Rheum., 2004., 50, 3432-3443.	kizárva – nem feltétel a korábbi DMARD kudarc
25	<i>Taylor, P. C., Steuer, A., Gruber, J. és mtsai.</i> Comparison of ultrasonographic assessment of synovitis and joint vascularity with radiographic evaluation in a randomized, placebo-controlled study of infliximab therapy in early rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum., 2004., 50, 1107-1116.	kizárva – nem a keresési stratégiának megfelelő adagolás (5 mg)
26	<i>van de Putte, L. B., Atkins, C., Malaise, M. és mtsai.</i> Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed. Ann Rheum Dis., 2004., 63, 508-516.	beválogatva
27	<i>van de Putte, L. B., Rau, R., Breedveld, F. C. és mtsai.</i> Efficacy and safety of the fully human anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody adalimumab (D2E7) in DMARD refractory patients with rheumatoid arthritis: a 12 week, phase II study. Ann Rheum Dis., 2003., 62, 1168-1177.	Kizárva – rövid követési idő
28	<i>van Riel, P. L., Taggart, A. J., Sany, J. és mtsai.</i> Efficacy and safety of combination etanercept and methotrexat versus etanercept alone in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to methotrexat: the ADORE study. Ann Rheum Dis., 2006., 65, 1478-1483.	kizárva – nyílt követésű
29	<i>Wajdula, J.</i> A double-blind, placebo controlled study of the efficacy and safety of four different doses of etanercept in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis., 2000., 59(Suppl), 163.	kizárva – csak előadás absztrakt
30	<i>Weinblatt, M. E., Keystone, E. C., Furst, D. E. és mtsai.</i> Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexat: the ARMADA trial. Arthritis Rheum., 2003., 48, 35-45.	beválogatva
31	<i>Weinblatt, M. E., Kremer, J. M., Bankhurst, A. D. és mtsai.</i> A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexat. N. Engl J. Med., 1999., 340, 253-259.	beválogatva

32	<i>Weisman, M. H., Moreland, L. W., Furst, D. E. és mtsai.</i> Efficacy, pharmacokinetic, and safety assessment of adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, in adults with rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexat: a pilot study. Clin. Ther., 2003., 25, 1700-1721.	kizárva – fázis I., csak egyszeri dózis
33	<i>Westhovens, R., Yocum, D., Han, J. és mtsai.</i> The safety of infliximab, combined with background treatments, among patients with rheumatoid arthritis and various comorbidities: a large, randomized, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum., 2006., 54, 1075-1086.	beválogatva

2007.04.02 – 2009.02.27 közötti találatok:

INFLIXIMAB

Sorszám	Találat megnevezése	Beválogatás/ kizárás oka
1.	<p><i>van der Kooij SM, de Vries-Bouwstra JK, Goekoop-Ruiterman YP, Ewals JA, Han KH, Hazes JM, Kerstens PJ, Peeters AJ, van Zeben D, Breedveld FC, Huizinga TW, Dijkmans BA, Allaart CF.</i></p> <p>Patient-reported outcomes in a randomized trial comparing four different treatment strategies in recent-onset rheumatoid arthritis. <i>Arthritis Rheum.</i> 2009 Jan 15;61(1):4-12.</p>	2 éves követés, nem RCT
2	<p><i>Lazzerini PE, Acampa M, Hammoud M, Maffei S, Capecchi PL, Selvi E, Bisogno S, Guideri F, Galeazzi M, Pasini FL.</i></p> <p>Arrhythmic risk during acute infusion of infliximab: a prospective, single-blind, placebo-controlled, crossover study in patients with chronic arthritis. <i>J Rheumatol.</i> 2008 Oct;35(10):1958-65.</p>	Nem RA
3	<p><i>Ingegnoli F, Fantini F, Favalli EG, Soldi A, Griffini S, Galbiati V, Meroni PL, Cugno M.</i></p> <p>Inflammatory and prothrombotic biomarkers in patients with rheumatoid arthritis: effects of tumor necrosis factor-alpha blockade. <i>J Autoimmun.</i> 2008 Sep;31(2):175-9.</p>	Nem megfelelő (klinikai) végpontok (inflammation and coagulation biomarkers)
4	<p><i>Nagashima T, Okubo-Fornbacher H, Aoki Y, Kamata Y, Kimura H, Kamimura T, Nara H, Iwamoto M, Yoshio T, Okazaki H, Minota S.</i></p> <p>Increase in plasma levels of adiponectin after administration of anti-tumor necrosis factor agents in patients with rheumatoid arthritis. <i>J Rheumatol.</i> 2008 May;35(5):936-8. No abstract available.</p>	Nem klinikai végpont + nem rct

Sorszám	Találat megnevezése	Beválogatás/ kizárás oka
5	<p><i>de Vries-Bouwstra JK, Goekoop-Ruiterman YP, Verpoort KN, Schreuder GM, Ewals JA, Terwiel JP, Roday HK, Kerstens PJ, Toes RE, de Vries RR, Breedveld FC, Dijkmans BA, Huizinga TW, Allaart CF.</i></p> <p>Progression of joint damage in early rheumatoid arthritis: association with HLA-DRB1, rheumatoid factor, and anti-citrullinated protein antibodies in relation to different treatment strategies.</p> <p>Arthritis Rheum. 2008 May;58(5):1293-8.</p>	BeSt study eredményeit használja
6	<p><i>Kay J, Matteson EL, Dasgupta B, Nash P, Durez P, Hall S, Hsia EC, Han J, Wagner C, Xu Z, Visvanathan S, Rahman MU.</i></p> <p>Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite treatment with methotrexate: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study.</p> <p>Arthritis Rheum. 2008 Apr;58(4):964-75.</p>	Nem infliximab
7	<p><i>Han C, Smolen J, Kavanaugh A, St Clair EW, Baker D, Bala M.</i></p> <p>Comparison of employability outcomes among patients with early or long-standing rheumatoid arthritis.</p> <p>Arthritis Rheum. 2008 Apr 15;59(4):510-4.</p>	Másodlagos vépont
8	<p><i>Wailoo AJ, Bansback N, Brennan A, Michaud K, Nixon RM, Wolfe F.</i></p> <p>Biologic drugs for rheumatoid arthritis in the Medicare program: a cost-effectiveness analysis.</p> <p>Arthritis Rheum. 2008 Apr;58(4):939-46.</p>	Egészség-gazdaságtani elemzés
9	<p><i>Kanbe K, Inoue K, Inoue Y, Suzuki Y.</i></p> <p>Histological analysis of synovium in cases of effect attenuation associated with infliximab therapy in rheumatoid arthritis.</p> <p>Clin Rheumatol. 2008 Jun;27(6):777-81.</p>	Nem RCT – más adatok felhasználása
10	<p><i>Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, van Zeben D, Kerstens PJ, Hazes JM, Zwinderman AH, Roday HK, Han KH, Westedt ML, Gerards AH, van Groenendael JH, Lems WF, van Krugten MV, Breedveld FC, Dijkmans BA.</i></p> <p>Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): A randomized, controlled trial.</p> <p>Arthritis Rheum. 2008 Feb;58(2 Suppl):S126-35.</p>	RCT, de korai RA indikáció

Sorszám	Találat megnevezése	Beválogatás/ kizárás oka
11	<p><i>Saleem B, Mackie S, Quinn M, Nizam S, Hensor E, Jarrett S, Conaghan PG, Emery P.</i></p> <p>Does the use of tumour necrosis factor antagonist therapy in poor prognosis, undifferentiated arthritis prevent progression to rheumatoid arthritis?</p> <p>Ann Rheum Dis. 2008 Aug;67(8):1178-80.</p>	RCT, de Undifferentiated Arthritis (UA) indikáció
12	<p><i>Kanbe K, Inoue K, Inoue Y, Suzuki Y.</i></p> <p>Histological changes in bone marrow after treatment of infliximab for rheumatoid arthritis.</p> <p>Clin Rheumatol. 2008 Apr;27(4):497-501.</p>	Nem klinikai hatást vizsgál
13	<p><i>Schiff M, Keiserman M, Coddling C, Songcharoen S, Berman A, Nayiager S, Saldate C, Li T, Aranda R, Becker JC, Lin C, Cornet PL, Dougados M.</i></p> <p>Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate.</p> <p>Ann Rheum Dis. 2008 Aug;67(8):1096-103. Epub 2007 Nov 29.</p>	beválogatva – abatacept és infliximab
14	<p><i>Durez P, Malghem J, Nzeusseu Toukap A, Depresseux G, Lauwerys BR, Westhovens R, Luyten FP, Corluy L, Houssiau FA, Verschueren P.</i></p> <p>Treatment of early rheumatoid arthritis: a randomized magnetic resonance imaging study comparing the effects of methotrexate alone, methotrexate in combination with infliximab, and methotrexate in combination with intravenous pulse methylprednisolone.</p> <p>Arthritis Rheum. 2007 Dec;56(12):3919-27.</p>	RCT – de: korai RA
15	<p><i>Guis S, Balandraud N, Bouvenot J, Auger I, Toussirot E, Wendling D, Mattei JP, Nogueira L, Mugnier B, Legeron P, Landt O, Serre G, Roudier J, Roudier C.</i></p> <p>Influence of -308 A/G polymorphism in the tumor necrosis factor alpha gene on etanercept treatment in rheumatoid arthritis.</p> <p>Arthritis Rheum. 2007 Dec 15;57(8):1426-30.</p>	Nem infliximab

Sorszám	Találat megnevezése	Beválogatás/ kizárás oka
16	<i>Allaart CF, Breedveld FC, Dijkmans BA.</i> Treatment of recent-onset rheumatoid arthritis: lessons from the BeSt study. J Rheumatol Suppl. 2007 Nov;80:25-33.	BeSt study utóközlése
17	<i>Boers M.</i> Why publish a secondary analysis of only one treatment group in the Behandelstrategieën voor Reumatoide Arthritis trial? Comment on the article by van der Bijl et al. Arthritis Rheum. 2007 Nov;56(11):3876; author reply 2876-7. No abstract available.	Módszertani cikk
18	<i>Han C, Rahman MU, Doyle MK, Bathon JM, Smolen J, Kavanaugh A, Westhovens R, St Clair EW, Baker D, Bala M.</i> Association of anemia and physical disability among patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2007 Nov;34(11):2177-82. Epub 2007 Oct 15.	Nem RCT
19	<i>[No authors listed]</i> Rituximab: new indication. In rheumatoid arthritis: for a few patients, with close monitoring. Prescrire Int. 2007 Oct;16(91):186-8.	Nem infiximab
20	<i>Aletaha D, Funovits J, Keystone EC, Smolen JS.</i> Disease activity early in the course of treatment predicts response to therapy after one year in rheumatoid arthritis patients. Arthritis Rheum. 2007 Oct;56(10):3226-35.	Nem RCT, korábbi eredmények felhasználása
21	<i>Ruperto N, Lovell DJ, Cuttica R, Wilkinson N, Woo P, Espada G, Wouters C, Silverman ED, Balogh Z, Henrickson M, Apaz MT, Baidam E, Fasth A, Gerloni V, Lahdenne P, Prieur AM, Ravelli A, Saurenmann RK, Gamir ML, Wulffraat N, Marodi L, Petty RE, Joos R, Zulian F, McCurdy D, Myones BL, Nagy K, Reuman P, Szer I, Travers S, Beutler A, Keenan G, Clark J, Visvanathan S, Fasanmade A, Raychaudhuri A, Mendelsohn A, Martini A, Giannini EH; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group</i> A randomized, placebo-controlled trial of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2007 Sep;56(9):3096-106.	Juvenile RA indikáció

Sorszám	Találat megnevezése	Beválogatás/ kizárás oka
22	<p><i>Güler-Yüksel M, Bijsterbosch J, Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Hulsmans HM, de Beus WM, Han KH, Breedveld FC, Dijkmans BA, Allaart CF, Lems WF.</i></p> <p>Changes in bone mineral density in patients with recent onset, active rheumatoid arthritis.</p> <p>Ann Rheum Dis. 2008 Jun;67(6):823-8.</p>	Nem megfelelő végpont
23	<p><i>van der Bijl AE, Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Ten Wolde S, Han KH, van Krugten MV, Allaart CF, Breedveld FC, Dijkmans BA.</i></p> <p>Infliximab and methotrexate as induction therapy in patients with early rheumatoid arthritis.</p> <p>Arthritis Rheum. 2007 Jul;56(7):2129-34.</p>	Best utóközlés
24	<p><i>Túnez I, Feijóo M, Huerta G, Montilla P, Muñoz E, Ruíz A, Collantes E.</i></p> <p>The effect of infliximab on oxidative stress in chronic inflammatory joint disease.</p> <p>Curr Med Res Opin. 2007 Jun;23(6):1259-67.</p>	Nem RA indikáció
25	<p><i>Visvanathan S, Marini JC, Smolen JS, Clair EW, Pritchard C, Shergy W, Pendley C, Baker D, Bala M, Gathany T, Han J, Wagner C.</i></p> <p>Changes in biomarkers of inflammation and bone turnover and associations with clinical efficacy following infliximab plus methotrexate therapy in patients with early rheumatoid arthritis.</p> <p>J Rheumatol. 2007 Jul;34(7):1465-74.</p>	Biomarkers – nem klinikai végpont
26	<p><i>Nixon R, Bansback N, Brennan A.</i></p> <p>The efficacy of inhibiting tumour necrosis factor alpha and interleukin 1 in patients with rheumatoid arthritis: a metaanalysis and adjusted indirect comparisons.</p> <p>Rheumatology (Oxford). 2007 Jul;46(7):1140-7.</p>	Metaanalízis
27	<p><i>Visvanathan S, Keenan GF, Baker DG, Levinson AI, Wagner CL.</i></p> <p>Response to pneumococcal vaccine in patients with early rheumatoid arthritis receiving infliximab plus methotrexate or methotrexate alone.</p> <p>J Rheumatol. 2007 May;34(5):952-7.</p>	Mást vizsgál

Sorszám	Találat megnevezése	Beválogatás/ kizárás oka
28	<p><i>Furst DE, Gaylis N, Bray V, Olech E, Yocum D, Ritter J, Weisman M, Wallace DJ, Crues J, Khanna D, Eckel G, Yeilding N, Callegari P, Visvanathan S, Rojas J, Hegedus R, George L, Mamun K, Gilmer K, Troum O.</i></p> <p>Open-label, pilot protocol of patients with rheumatoid arthritis who switch to infliximab after an incomplete response to etanercept: the opposite study.</p> <p>Ann Rheum Dis. 2007 Jul;66(7):893-9.</p>	Kizárva – open label (és etanercept után)
29	<p><i>Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, Kerstens PJ, Grillet BA, de Jager MH, Han KH, Speyer I, van der Lubbe PA, Seys PE, Breedveld FC, Dijkmans BA.</i></p> <p>Patient preferences for treatment: report from a randomised comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis (BeSt trial).</p> <p>Ann Rheum Dis. 2007 Sep;66(9):1227-32.</p>	BeSt study utóközlése
30	<p><i>Masiero S, Boniolo A, Wassermann L, Machiedo H, Volante D, Punzi L.</i></p> <p>Effects of an educational-behavioral joint protection program on people with moderate to severe rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial.</p> <p>Clin Rheumatol. 2007 Dec;26(12):2043-50.</p>	RCT, de nem az infliximab hatásosságát vizsgálja
31	<p><i>Buch MH, Bingham SJ, Bejarano V, Bryer D, White J, Reece R, Quinn M, Emery P.</i></p> <p>Therapy of patients with rheumatoid arthritis: outcome of infliximab failures switched to etanercept.</p> <p>Arthritis Rheum. 2007 Apr 15;57(3):448-53. Erratum in: Arthritis Rheum. 2007 Jun 15;57(5):886.</p>	Nem RCT, nincs kontroll csoport
32	<p><i>Rahman MU, Strusberg I, Geusens P, Berman A, Yocum D, Baker D, Wagner C, Han J, Westhovens R.</i></p> <p>Double-blinded infliximab dose escalation in patients with rheumatoid arthritis.</p> <p>Ann Rheum Dis. 2007 Sep;66(9):1233-8.</p>	START vizsgálat másodlagos végpontjai

Sorszám	Találat megnevezése	Beválogatás/ kizárás oka
32	<p><i>van der Kooij SM, de Vries-Bouwstra JK, Goekoop-Ruiterman YP, van Zeben D, Kerstens PJ, Gerards AH, van Groenendael JH, Hazes JM, Breedveld FC, Allaart CF, Dijkmans BA.</i></p> <p>Limited efficacy of conventional DMARDs after initial methotrexate failure in patients with recent onset rheumatoid arthritis treated according to the disease activity score.</p> <p>Ann Rheum Dis. 2007 Oct;66(10):1356-62.</p>	Nem infliximabot vizsgál

ETANERCEPT:

Sorszám	Találat megnevezése	Beválogatás/ kizárás oka
1.	<p><i>Kremer JM.</i></p> <p>COMET's path, and the new biologicals in rheumatoid arthritis.</p> <p>Lancet. 2008 Aug 2;372(9636):347-8. No abstract available.</p>	Válasz a COMET-re – kizárva
2	<p><i>Emery P, Breedveld FC, Hall S, Durez P, Chang DJ, Robertson D, Singh A, Pedersen RD, Koenig AS, Freundlich B.</i></p> <p>Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial.</p> <p>Lancet. 2008 Aug 2;372(9636):375-82.</p>	beválogatva
3	<p><i>Sennels H, Sørensen S, Ostergaard M, Knudsen L, Hansen M, Skjødtt H, Peters N, Colic A, Grau K, Jacobsen S.</i></p> <p>Circulating levels of osteopontin, osteoprotegerin, total soluble receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand, and high-sensitivity C-reactive protein in patients with active rheumatoid arthritis randomized to etanercept alone or in combination with methotrexate.</p> <p>Scand J Rheumatol. 2008 Jul-Aug;37(4):241-7.</p>	Nem klinikai hatást vizsgál

Sorszám	Találat megnevezése	Beválogatás/ kizárás oka
4	<p>Weinblatt ME, Schiff MH, Ruderman EM, Bingham CO 3rd, Li J, Louie J, Furst DE.</p> <p>Efficacy and safety of etanercept 50 mg twice a week in patients with rheumatoid arthritis who had a suboptimal response to etanercept 50 mg once a week: results of a multicenter, randomized, double-blind, active drug-controlled study.</p> <p>Arthritis Rheum. 2008 Jul;58(7):1921-30.</p>	RCT – de etanercept más adagolása után
5	<p>Kavanaugh A, Klareskog L, van der Heijde D, Li J, Freundlich B, Hooper M.</p> <p>Improvements in clinical response between 12 and 24 weeks in patients with rheumatoid arthritis on etanercept therapy with or without methotrexate.</p> <p>Ann Rheum Dis. 2008 Oct;67(10):1444-7.</p>	TEMPO study utóközlése
6	<p>Nagashima T, Okubo-Fornbacher H, Aoki Y, Kamata Y, Kimura H, Kamimura T, Nara H, Iwamoto M, Yoshio T, Okazaki H, Minota S.</p> <p>Increase in plasma levels of adiponectin after administration of anti-tumor necrosis factor agents in patients with rheumatoid arthritis.</p> <p>J Rheumatol. 2008 May;35(5):936-8. No abstract available.</p>	Nem klinikai hatást vizsgál
7	<p>Lovell DJ, Reiff A, Ilowite NT, Wallace CA, Chon Y, Lin SL, Baumgartner SW, Giannini EH; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group.</p> <p>Safety and efficacy of up to eight years of continuous etanercept therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis.</p> <p>Arthritis Rheum. 2008 May;58(5):1496-504.</p>	Juvenile RA indikáció
8	<p>van der Heijde D, Landewé R, Einstein S, Ory P, Vosse D, Ni L, Lin SL, Tsuji W, Davis JC Jr.</p> <p>Radiographic progression of ankylosing spondylitis after up to two years of treatment with etanercept.</p> <p>Arthritis Rheum. 2008 May;58(5):1324-31.</p>	Nem RA indikáció
9	<p>Wailoo AJ, Bansback N, Brennan A, Michaud K, Nixon RM, Wolfe F.</p> <p>Biologic drugs for rheumatoid arthritis in the Medicare program: a cost-effectiveness analysis.</p> <p>Arthritis Rheum. 2008 Apr;58(4):939-46.</p>	Egészség-gazdaságtani elemzés

Sorszám	Találat megnevezése	Beválogatás/ kizárás oka
10	<p><i>Boesen M, Boesen L, Jensen KE, Cimmino MA, Torp-Pedersen S, Terslev L, Koenig M, Danneskiold-Samsøe B, Røgind H, Bliddal H.</i></p> <p>Clinical outcome and imaging changes after intraarticular (IA) application of etanercept or methylprednisolone in rheumatoid arthritis: magnetic resonance imaging and ultrasound-Doppler show no effect of IA injections in the wrist after 4 weeks.</p> <p>J Rheumatol. 2008 Apr;35(4):584-91.</p>	Kizárva - Nem az alkalmazási előírásnak megfelelő alkalmazás
11	<p><i>van der Heijde D, Landewé R, van Vollenhoven R, Fatenejad S, Klareskog L.</i></p> <p>Level of radiographic damage and radiographic progression are determinants of physical function: a longitudinal analysis of the TEMPO trial.</p> <p>Ann Rheum Dis. 2008 Sep;67(9):1267-70.</p>	TEMPO study utóközlése
12	<p><i>Lisbona MP, Maymo J, Perich J, Almirall M, Pérez-García C, Carbonell J.</i></p> <p>Etanercept reduces synovitis as measured by magnetic resonance imaging in patients with active rheumatoid arthritis after only 6 weeks.</p> <p>J Rheumatol. 2008 Mar;35(3):394-7.</p>	Nem megfelelő végpontok – kizárva
13	<p><i>Moutsopoulos NM, Katsifis GE, Angelov N, Leakan RA, Sankar V, Pillemer S, Wahl SM.</i></p> <p>Lack of efficacy of etanercept in Sjögren syndrome correlates with failed suppression of tumour necrosis factor alpha and systemic immune activation.</p> <p>Ann Rheum Dis. 2008 Oct;67(10):1437-43.</p>	Nem RA indikáció
14	<p><i>van der Heijde D, Klareskog L, Landewé R, Bruyn GA, Cantagrel A, Durez P, Herrero-Beaumont G, Molad Y, Codreanu C, Valentini G, Zahora R, Pedersen R, MacPeck D, Wajdula J, Fatenejad S.</i></p> <p>Disease remission and sustained halting of radiographic progression with combination etanercept and methotrexate in patients with rheumatoid arthritis.</p> <p>Arthritis Rheum. 2007 Dec;56(12):3928-39.</p>	TEMPO study utóközlése

Sorszám	Találat megnevezése	Beválogatás/ kizárás oka
15	<p><i>Mavragani CP, Niewold TB, Moutsopoulos NM, Pillemer SR, Wahl SM, Crow MK.</i></p> <p>Augmented interferon-alpha pathway activation in patients with Sjögren's syndrome treated with etanercept.</p> <p>Arthritis Rheum. 2007 Dec;56(12):3995-4004.</p>	Nem RA indikáció
16	<p><i>Guis S, Balandraud N, Bouvenot J, Auger I, Toussirot E, Wendling D, Mattei JP, Nogueira L, Mugnier B, Legeron P, Landt O, Serre G, Roudier J, Roudier C.</i></p> <p>Influence of -308 A/G polymorphism in the tumor necrosis factor alpha gene on etanercept treatment in rheumatoid arthritis.</p> <p>Arthritis Rheum. 2007 Dec 15;57(8):1426-30.</p>	Nem klinikai hatást vizsgál
17	<p><i>[No authors listed]</i></p> <p>Rituximab: new indication. In rheumatoid arthritis: for a few patients, with close monitoring.</p> <p>Prescrire Int. 2007 Oct;16(91):186-8.</p>	Nem Etanercept
18	<p><i>Aletaha D, Funovits J, Keystone EC, Smolen JS.</i></p> <p>Disease activity early in the course of treatment predicts response to therapy after one year in rheumatoid arthritis patients.</p> <p>Arthritis Rheum. 2007 Oct;56(10):3226-35.</p>	Korábbi RCTk adatainak felhasználása
19	<p><i>van der Heijde D, Burmester G, Melo-Gomes J, Codreanu C, Mola EM, Pedersen R, Freundlich B, Chang DJ; Etanercept Study 400 Investigators.</i></p> <p>The safety and efficacy of adding etanercept to methotrexate or methotrexate to etanercept in moderately active rheumatoid arthritis patients previously treated with monotherapy.</p> <p>Ann Rheum Dis. 2008 Feb;67(2):182-8.</p>	Kizárva – open-label study
20	<p><i>van Riel PL, Freundlich B, MacPeck D, Pedersen R, Foehl JR, Singh A; ADORE Study Investigators.</i></p> <p>Patient-reported health outcomes in a trial of etanercept monotherapy versus combination therapy with etanercept and methotrexate for rheumatoid arthritis: the ADORE trial.</p> <p>Ann Rheum Dis. 2008 Aug;67(8):1104-10.</p>	ADORA study – utóközlés, másodlagos végpontok

Sorszám	Találat megnevezése	Beválogatás/ kizárás oka
21	<i>Dias EM, Lukas C, Landewé R, Fatenejad S, van der Heijde D.</i> Reliability and sensitivity to change of the Simple Erosion Narrowing Score compared with the Sharp-van der Heijde method for scoring radiographs in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2008 Mar;67(3):375-9.	TEMPO study utóközlése
22	<i>Nixon R, Bansback N, Brennan A.</i> The efficacy of inhibiting tumour necrosis factor alpha and interleukin 1 in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis and adjusted indirect comparisons. Rheumatology (Oxford). 2007 Jul;46(7):1140-7.	Metaanalízis
23	<i>Weisman MH, Paulus HE, Burch FX, Kivitz AJ, Fierer J, Dunn M, Kerr DR, Tsuji W, Baumgartner SW.</i> A placebo-controlled, randomized, double-blinded study evaluating the safety of etanercept in patients with rheumatoid arthritis and concomitant comorbid diseases. Rheumatology (Oxford). 2007 Jul;46(7):1122-5.	Kizárva – a beválogatott betegeknél kísésőbetegsé g is fennáll
24	<i>Furst DE, Gaylis N, Bray V, Olech E, Yocum D, Ritter J, Weisman M, Wallace DJ, Crues J, Khanna D, Eckel G, Yeilding N, Callegari P, Visvanathan S, Rojas J, Hegedus R, George L, Mamun K, Gilmer K, Troum O.</i> Open-label, pilot protocol of patients with rheumatoid arthritis who switch to infliximab after an incomplete response to etanercept: the opposite study. Ann Rheum Dis. 2007 Jul;66(7):893-9. Epub 2007 Apr 5.	Kizárva – open-label study
25	<i>Buch MH, Bingham SJ, Bejarano V, Bryer D, White J, Reece R, Quinn M, Emery P.</i> Therapy of patients with rheumatoid arthritis: outcome of infliximab failures switched to etanercept. Arthritis Rheum. 2007 Apr 15;57(3):448-53. Erratum in: Arthritis Rheum. 2007 Jun 15;57(5):886.	Nem RCT – nincs kontroll- csoport
26	<i>Holman AJ, Ng E.</i> Heart rate variability predicts anti-tumor necrosis factor therapy response for inflammatory arthritis. Auton Neurosci. 2008 Dec 5;143(1-2):58-67. Epub 2008 Jul 16.	Nem RA

ADALIMUMAB:

Sorszám	Találat megnevezése	Beválogatás/ kizárás oka
1.	<i>Sfriso P, Ravaioli F.</i> Adalimumab in juvenile rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 2008 Dec 4;359(23):2495; author reply 2496-7.	JRA indikáció
2	Effect of the early use of the anti-tumor necrosis factor adalimumab on the prevention of job loss in patients with early rheumatoid arthritis. Bejarano V, Quinn M, Conaghan PG, Reece R, Keenan AM, Walker D, Gough A, Green M, McGonagle D, Adebajo A, Jarrett S, Doherty S, Hordon L, Melsom R, Unnebrink K, Kupper H, Emery P; Yorkshire Early Arthritis Register Consortium.	RCT másodközlés
3	<i>Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, Reiff A, Jung L, Jarosova K, Nemcova D, Mouy R, Sandborg C, Bohnsack J, Elewaut D, Foeldvari I, Gerloni V, Rovensky J, Minden K, Vehe RK, Weiner LW, Horneff G, Huppertz HI, Olson NY, Medich JR, Carcereri-De-Prati R, McIlraith MJ, Giannini EH, Martini A; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group; Pediatric Rheumatology International Trials Organisation.</i> Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 2008 Aug 21;359(8):810-20.	JRA indikáció
4	<i>Wailoo AJ, Bansback N, Brennan A, Michaud K, Nixon RM, Wolfe F.</i> Biologic drugs for rheumatoid arthritis in the Medicare program: a cost-effectiveness analysis. Arthritis Rheum. 2008 Apr;58(4):939-46.	Nem RCT – egészség- gazdaságtani elemzés
5	<i>Mittendorf T, Dietz B, Sterz R, Cifaldi MA, Kupper H, von der Schulenburg JM.</i> Personal and economic burden of late-stage rheumatoid arthritis among patients treated with adalimumab: an evaluation from a patient's perspective. Rheumatology (Oxford). 2008 Feb;47(2):188-93.	Open-label study

Sorszám	Találat megnevezése	Beválogatás/ kizárás oka
6	<p><i>Kimel M, Cifaldi M, Chen N, Revicki D.</i></p> <p>Adalimumab plus methotrexate improved SF-36 scores and reduced the effect of rheumatoid arthritis (RA) on work activity for patients with early RA.</p> <p>J Rheumatol. 2008 Feb;35(2):206-15. Epub 2007 Dec 15.</p>	Másodlagos végpontok, PREMIER study eredményei
7	<p><i>[No authors listed]</i></p> <p>Rituximab: new indication. In rheumatoid arthritis: for a few patients, with close monitoring.</p> <p>Prescrire Int. 2007 Oct;16(91):186-8.</p>	Nem adalimumab
8	<p><i>Aletaha D, Funovits J, Keystone EC, Smolen JS.</i></p> <p>Disease activity early in the course of treatment predicts response to therapy after one year in rheumatoid arthritis patients.</p> <p>Arthritis Rheum. 2007 Oct;56(10):3226-35.</p>	Korábbi eredmények felhasználása
9	<p><i>Daza L, Martin-Jimenez R, De la Torre PX, Hernández E, Murillo B.</i></p> <p>Improvement of ACTH response to insulin tolerance test in female patients with rheumatoid arthritis due to tumor necrosis factor inhibition.</p> <p>Eur J Endocrinol. 2007 Jul;157(1):47-51.</p>	Alacsony betegszám
10	<p><i>Nixon R, Bansback N, Brennan A.</i></p> <p>The efficacy of inhibiting tumour necrosis factor alpha and interleukin 1 in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis and adjusted indirect comparisons.</p> <p>Rheumatology (Oxford). 2007 Jul;46(7):1140-7. Epub 2007 May 3.</p>	Metaanalízis
11	<p><i>Holman AJ, Ng E.</i></p> <p>Heart rate variability predicts anti-tumor necrosis factor therapy response for inflammatory arthritis.</p> <p>Auton Neurosci. 2008 Dec 5;143(1-2):58-67. Epub 2008 Jul 16.</p>	Nem RA
12	<p><i>Miyasaka N; CHANGE Study Investigators.</i></p> <p>Clinical investigation in highly disease-affected rheumatoid arthritis patients in Japan with adalimumab applying standard and general evaluation: the CHANGE study.</p> <p>Mod Rheumatol. 2008;18(3):252-62. Epub 2008 Mar 12.</p>	beválogatva

10.11 Komparátorok találatainak beválogatása

37. Táblázat Az abatacept RCT-k legfontosabb jellemzői

Vizsgálat	Betegek	Vizsgálati ágak	Jadad pont	Követési idő	Végpontok
Genovese 2005 ATTAIN	N=391 -18 év <életkor, RA diagnózis > 1 év -duzzadt ízületek száma > 10, nyomás érzékeny ízületek száma > 12 -CRP > 10 mg/l - legalább 3 hónapja valamely szájon át szedett DMARD vagy anakinra, 28 napja stabil dózisban -nem megfelelő terápiás válasz TNF-alfa gátló kezelésre, etanercept és infliximab előírt dózisének legalább 3 hónapos alkalmazása után	n=256 10 mg/kg abatacept az 1., 15., 29. ezt követően minden 28. napon + DMARD n=133 placebo + DMARD	5	26 hét	ACR20 , HAQ legalább 0,3 pontos javulása ACR50 ACR70 DAS28 HAQ SF-36
Kremer 2003	N=339 -18 év <életkor < 65 év -legalább 6 hónapig szedett 10-30 mg/hét methotrexat mellett: a duzzadt és nyomásérzékeny ízületek száma ≥ 10 illetve ≥ 12 és (CRP > 10 mg/l)	n=119 placebo + legalább 15 mg MTX n=105 abatacept 2mg/kg + legalább 15 mg MTX n=115 abatacept 10mg/kg legalább 15 mg MTX	5	6 hónap	ACR20 a 6. hónapban ACR50, ACR70, SF-36
Kremer 2006 AIM	N=652 -18 év <életkor - ≥ 15 mg/hét methotrexat legalább 3 hónapig tartó szedése mellett: a duzzadt és nyomásérzékeny ízületek száma ≥ 10 illetve ≥ 12 és (CRP > 10 mg/l)	n=219 placebo + MTX n=433 abatacept 10mg/kg + MTX	5	1 év	ACR20 a 6. hónapban, HAQ és Genant módosított Sharp pont 1 évnél , ACR50, ACR70, DAS28
Weinblatt 2006 ASSURE	N=1441 -18 év <életkor -hagyományos vagy biológiai DMARD kezelés ellenére aktív betegség -a beteg véleménye a betegség aktivitásáról (VAS) ≥ 20 mm	n=959 10 mg/kg abatacept + DMARD n=482 placebo + DMARD	3	1 év	nemkívánt események, súlyos nemkívánt események, halál, fizikális és laborvizsgálati abnormalitások

Vizsgálat	Betegek	Vizsgálati ágak	Jadad pont	Követési idő	Végpontok
Schiff et al 2008 ATTEST	N=431 - 18 éves vagy idősebb - betegségfennállás min. 1 év - MTX-re adott elégtelen válasz után aktív RA (MTX \geq 15mg/hét legalább 3 hónappal ezelőtt, 28 nappal korábban minden DMARDot leállítottak - duzzadt ízületek \geq 12, nyomásérzékeny \geq 10 - CRP \geq 1mg/dl,	N=156 abatacept+MTX N=165 infliximab+MTX N=110 placebo+MTX	5	12 hónap	DAS28 csökkenés 6 hónap után, EULAR, DAS28<2,6, ACR20,50,70, HAQ-DI, SF-36

38. Táblázat Az elemzésbe bevont RCT-k legfontosabb jellemzői

Szerző	Betegek	Vizsgálati ágak	Követési idő	Végpontok
Edwards 2004	N=161 -életkor > 21 év -legalább 10 mg/hét methotrexat mellett: a duzzadt és nyomásérzékeny ízületek száma > 8 és legalább kettő az alábbiakból CRP > 15 mg/l, ESR > 28 mm/óra, reggeli merevség 45 percnél hosszabb -rheumatoid faktor pozitív	N=40 methotrexat 10 mg/hét n=40 rituximab 1000 mg n=41 rituximab 1000 mg + cyclophosphamid 750 mg n=40 rituximab 1000 mg + methotrexat 10 mg	48 hét.	ACR50 a 24. héten ACR20, ACR70, DAS, EULAR a 24. héten és a 48. héten
DANCER Emery 2006	N=465 -18 év < életkor < 80 év -10-25 mg/hét methotrexat mellett: a duzzadt és nyomásérzékeny ízületek száma > 8 és (CRP > 15 mg/l és/vagy ESR > 28 mm/óra) -legalább egy (methotrexaton kívül) DMARD terápia (beleértve a biológiai szereket) felfüggesztése a kórelőzményben elégtelen terápiás válasz miatt	N=122* placebo n=123* rituximab 500mg + MTX n=122* rituximab 1000mg + MTX	24 hét	ACR20 a 24. héten ACR50, ACR70, DAS28, EULAR, HAQ
REFLEX Cohen 2006	N=520 -18 év < életkor -10-25 mg/hét methotrexat legalább 4 héttel a vizsgálat előtt -duzzadt és nyomásérzékeny ízületek száma > 8 és (CRP > 15 mg/l és/vagy ESR > 28 mm/óra) -legalább egy ízületben erózió radiológiai jele -elégtelen terápiás válasz vagy toxicitás miatt felfüggesztett TNF-alfa gátló kezelés: adalimumab 40 mg/2hét vagy etanercept 2x25mg ≥ 3 hónapig vagy infliximab 3mg/kg ≥ 4 kezelés	N=201† placebo N=298† rituximab 1000mg	24 hét	ACR20 a 24. héten ACR50, ACR70, DAS28, EULAR, HAQ

*a vizsgálat elsődleges végpontja csak a RF+ betegekre vonatkozott, ezért a 3 kezelési ágon elemzett betegek száma eltér az összes randomizált beteg számától (N=465)

†a randomizált betegek közül 21 kizártak az intention-to-treat elemzésből, ezért az összehasonlításba bevont betegek száma nem egyezik meg az teljes betegszámmal

39. Táblázat Az infliximab vizsgálatok fő jellemzői: beválogatás, vizsgálati ágak, végpontok, minőség

Szerző	Beválogatási feltételek	Kezelési ágak	Követési idő	Jadad pont	Végpontok
Maini 1998	N=101 -7,5-15 mg/hét ≤ MTX mellett aktív RA -duzzadt és fájdalmas ízületek száma ≥ 6 -legalább kettő ezek közül: CRP > 15 mg/l, ESR > 28 mm/óra, reggeli ízületi merevség ≥ 45 min.	n=14 placebo i.v. + MTX 7,5 mg/hét n=14 infliximab i.v. 1 mg/kg + MTX 7,5 mg/hét n=15 infliximab i.v. 1 mg/kg n=15 infliximab i.v. 3 mg/kg + MTX 7,5 mg/hét n=14 infliximab i.v. 3 mg/kg n=14 infliximab i.v. 10 mg/kg + MTX 7,5 mg/hét n=15 infliximab i.v. 10 mg/kg	26 hét	5	Kezelési válasz fennállása hetekben, Paulus 20% index Paulus 50% index (azonos az ACR20,50 kritériummal) betegség remisszió Pinals szerint, nyomásérzékeny-, duzzadt ízületek HAQ
Maini 1999 Lipsky 2000 ATTRACT	N=428 -12,5 mg/hét ≤ MTX mellett aktív RA -duzzadt és fájdalmas ízületek száma ≥ 6 -kettő ezek közül: CRP > 20 mg/l, ESR > 28 mm/óra, reggeli ízületi merevség ≥ 45 min.	n=88 placebo + MTX (medián 15 mg/hét) n=86 infliximab i.v. 3 mg/kg minden 8. héten + MTX (medián 15 mg/hét) n=86 infliximab i.v. 3 mg/kg minden 4. héten + MTX (medián 15 mg/hét) n=87 infliximab i.v. 10 mg/kg + minden 8. héten + MTX (medián 15 mg/hét) n=81 infliximab i.v. 10 mg/kg + minden 4. héten + MTX (medián 15 mg/hét)	54 hét	5	ACR20 a 30. héten ACR50, ACR70

Szerző	Beválogatási feltételek	Kezelési ágak	Követési idő	Jadad pont	Végpontok
Westhovens 2006 START	N=1084 - felnőtt beteg - MTX kezelés mellett aktív RA duzzadt és nyomásérzékeny ízületek száma ≥ 6	n=363 placebo + MTX n=360 infliximab 3 mg/kg+ MTX n=361 infliximab 10 mg/kg + MTX	54 hét	5	Súlyos fertőzés előfordulása a 22. hétig Mellékhatások, nyomásérzékeny-, duzzadt ízületek, ACR20, ACR50, ACR70, DAS28
Schiff et al 2008 ATTEST	Abataceptnél leírva				

* 24 hét alatti követési idő miatt kimarad a további elemzésből.

40. Táblázat Az adalimumab vizsgálatok fő jellemzői: beválogatás, vizsgálati ágak, végpontok, minőség

Szerző	Beválogatási feltételek	Kezelési ágak	Követési idő	Jadat pont	Végpontok
Furst 2003 STAR	N=636 -18 év \geq életkor - aktív RA a standard antirheumatikus kezelés ellenére -duzzadt és nyomásérzékeny ízületek száma \geq 6 illetve 9	n=318 placebo n=318 adalimumab s.c. 40 mg kéthetente	24 hét	5	biztonságosság ACR20, ACR50, ACR70
Keystone 2004	N=619 -18 év \geq életkor -12,5-25 mg/hét methotrexat mellett aktív RA - duzzadt és nyomásérzékeny ízületek száma \geq 6 illetve \geq 9 - CRP > 10 mg/l és vagy rheumatoid faktor pozitivitás vagy legalább egy ízületi erózió (radiographiai) kézen vagy lábon	n=200 MTX (12,5-25 mg/hét, át.: 17 mg/hét) n=212 adalimumab s.c. 20 mg hetente + MTX (12,5-25 mg/hét, át.: 16 mg/hét) n=207 adalimumab s.c. 40 mg minden második héten + placebo s.c. a másik eheteken + MTX (12,5-25 mg/hét, át.: 17 mg/hét)	52 hét	5	ACR20 a 24. héten ACR50, ACR70, HAQ, SF-36
van de Putte 2004	N=544 -18 év \geq életkor -legalább egy DMARD kezelés mellett aktív RA -duzzadt és nyomásérzékeny ízületek száma \geq 10 illetve 12 -egy az következő közül CRP \geq 20 mg/l, ESR \geq 28 mm/óra -legalább egy DMARD terápia felfüggesztése a kórelőzményben	n=110 placebo n=112 adalimumab s.c. 20 mg hetente n=106 adalimumab s.c. 20 mg kéthetente n=103 adalimumab s.c. 40 mg hetente n=113 adalimumab s.c. 40 mg kéthetente	26 hét	5	ACR20 ACR50, ACR70, HAQ DI, DAS28, EULAR

Szerző	Beválogatási feltételek	Kezelési ágak	Követési idő	Jadat pont	Végpontok
Weinblatt 2003 ARMAD A	N=271 -18 év ≥ életkor -12,5-25 mg/hét methotrexat mellett aktív RA -duzzadt és nyomásérzékeny ízületek száma ≥ 6 illetve 9 -legalább egy, de nem több mint 4, DMARD sikertelen terápia a MTX-on kívül	n=62 placebo n=69 adalimumab s.c. 20 mg kéthetente + MTX n=67 adalimumab s.c. 40 mg kéthetente + MTX n=73 adalimumab s.c. 80 mg kéthetente + MTX	24 hét	5	ACR20 ACR50, ACR70, HAQ DI, SF-36, FACIT, duzzadt, érzékeny ízületek száma
Miyasaka 2008 CHANGE	N=352 -20 év ≥ életkor -DMARD elégtelenség után aktív RA -duzzadt és nyomásérzékeny ízületek száma ≥ 10 illetve 12 - DMARD-ot (MTX is) min. 28 nappal a beválogatás előtt leállították	n=87 placebo n=87 adalimumab s.c. 20 mg kéthetente n=91 adalimumab s.c. 40 mg kéthetente n=87 adalimumab s.c. 80 mg kéthetente	24 hét	5	ACR20 ACR50, ACR70, HAQ DI

* 24 hét alatti követési idő miatt kimarad a további elemzésből.

41. Táblázat Az etanercept vizsgálatok fő jellemzői: beválogatás, vizsgálati ágak, végpontok, minőség

Szerző	Beválogatási feltételek	Kezelési ágak	Követési idő	Jadad pont	Végpontok
Moreland 1999	N=234 -18 év \geq életkor -nem megfelelő válasz a korábbi 1-4 DMARD kezelésre -duzzadt és nyomásérzékeny ízületek száma \geq 10 illetve \geq 12 és legalább egy a következők közül: CRP \geq 20 mg/l, ESR \geq 28 mm/óra, reggeli ízületi merevség \geq 45 min.	n=80 placebo kétszer hetente n=76 etanercept s.c. 10 mg kétszer hetente n=78 etanercept s.c. 25 mg kétszer hetente	24 hét	5	ACR20 és 50 a 3. és a 6. hónapban ACR70, betegség aktivitása (duzzadt, fájdalmas ízületek száma, stb.),
Weinblatt 1999	N=89 -18 év \geq életkor -15-25 mg/hét methotrexat mellett: a duzzadt és nyomásérzékeny ízületek száma \geq 6	n=30 placebo + meglévő MTX (12,5-25 mg/hét, átl. 18 mg/hét) n=59 etanercept s.c. 25 mg kétszer hetente + meglévő MTX (12,5-25 mg/hét, átl. 19 mg/hét)	24 hét	5	ACR 20 ACR50, ACR70,
Emery 2008 COMET	N=542 - 18 év \geq életkor - betegség fennállása \geq 3 hónap, de < 2 év - DAS28 \geq 3,2 - ESR \geq 28 mm/h vagy CRP \geq 20 mg/L - nem kapott korábban TNF-alfa gátló terápiát - 4 héttel a vizsgálat előtt leállították a DMARDot	n=268 placebo+MTX n=274 etanercept 50mg/hét+MTX	52 hét	5	DAS28, van der Heide-féle Sharp értékek, DAS44, ACR20,50,70

* 24 hét alatti követési idő miatt kimarad a további elemzésből.

10.12 A biológiai terápiák metaanalízisének eredményei

42. Táblázat: Az adalimumab vizsgálatok metaanalízisének eredményei, legalább 24 hetes követési idővel

Végpont	Bevont vizsgálatok	Bevont betegek száma	Statisztika	Hatás (95% KI)
Adalimumab 40mg kéthetente +MTX, DMARD elégtelenség után, min. 24 hetes követési idővel				
ACR20 válasz aránya	3 ^{51, 68, 145}	1172	RD (M-H, véletlen)	2.24 [1.42, 3.51]
ACR50 válasz aránya	3 ^{51, 68, 145}	1172	RD (M-H, véletlen)	3.74 [2.26, 6.19]
ACR70 válasz aránya	3 ^{51, 68, 145}	1172	RD (M-H, véletlen)	5.36 [3.33, 8.64]
ACR20 válasz aránya	3 ^{51, 68, 145}	1172	RD (M-H, véletlen)	0.34 [0.16, 0.52]
ACR50 válasz aránya	3 ^{51, 68, 145}	1172	RD (M-H, véletlen)	0.30 [0.16, 0.45]
ACR70 válasz aránya	3 ^{51, 68, 145}	1172	RD (M-H, véletlen)	0.16 [0.10, 0.22]
Adalimumab 40mg kéthetente, monoterápia, DMARD elégtelenség után, min. 24 hetes követési idővel				
ACR20 válasz aránya	2 ^{98, 134}	401	RR (M-H, állandó)	2.69 [1.91, 3.81]
ACR50 válasz aránya	2 ^{98, 134}	401	RR (M-H, állandó)	2.76 [1.86, 4.09]
ACR70 válasz aránya	2 ^{98, 134}	401	RR (M-H, állandó)	2.78 [1.82, 4.26]
ACR20 válasz aránya	2 ^{98, 134}	401	RD (M-H, állandó)	0.28 [0.20, 0.37]
ACR50 válasz aránya	2 ^{98, 134}	401	RD (M-H, állandó)	0.23 [0.15, 0.31]
ACR70 válasz aránya	2 ^{98, 134}	401	RD (M-H, állandó)	0.20 [0.13, 0.27]
Adalimumab 40mg kéthetente biztonsági és tolerálhatósági végpontok, min. 24 hetes követési idővel				
Összes visszavonás	4 ^{51, 68, 98, 134}	1444	RR (M-H, véletlen)	0.84 [0.53, 1.33]
Nem-kívánt események miatti visszavonás	5 ^{51, 68, 98, 134, 145}	1573	RR (M-H, állandó)	1.58 [1.01, 2.49]
Nem kívánt események gyakorisága	3 ^{51, 98, 134}	1037	RR (M-H, véletlen)	1.08 [1.00, 1.17]
Súlyos nem-kívánt események gyakorisága	3 ^{51, 98, 134}	1037	RR (M-H, véletlen)	0.99 [0.52, 1.87]
Súlyos fertőzések gyakorisága	4 ^{51, 68, 98, 134}	1434	RR (M-H, véletlen)	3.35 [0.71, 15.73]

43. Táblázat: Az abatacept vizsgálatok metaanalízisének eredményei, legalább 24 hetes követési idővel

Végpont	Bevont vizsgálatok	Bevont betegek száma	Statisztika	Hatás (95% KI)
Abatacept 10mg +DMARD, DMARD elégtelenség után, min. 24 hetes követési idővel				
ACR20 válasz aránya	3 ^{81, 82, 119}	1152	RR (M-H, véletlen)	1.68 [1.47, 1.90]
ACR50 válasz aránya	3 ^{81, 82, 119}	1152	RR (M-H, véletlen)	2.37 [1.88, 2.98]

Végpont	Bevont vizsgálatok	Bevont betegek száma	Statisztika	Hatás (95% KI)
ACR70 válasz aránya	3 ^{81, 82, 119}	1152	RR (M-H, véletlen)	3.21 [1.79, 5.73]
DAS28<2,6 remisszió aránya	3 ^{81, 82, 119}	1152	RR (M-H, állandó)	3.96 [2.47, 6.36]
ACR20 válasz aránya	3 ^{81, 82, 119}	1152	RD (M-H, véletlen)	0.27 [0.21, 0.32]
ACR50 válasz aránya	3 ^{81, 82, 119}	1152	RD (M-H, véletlen)	0.23 [0.18, 0.28]
ACR70 válasz aránya	3 ^{81, 82, 119}	1152	RD (M-H, véletlen)	0.13 [0.10, 0.17]
DAS28<2,6 remisszió aránya	3 ^{81, 82, 119}	1152	RD (M-H, állandó)	0.12 [0.09, 0.16]
Abatacept 10mg +DMARD, TNF-alfa gátló elégtelenség után, min. 24 hetes követési idővel				
ACR20 válasz aránya	1 ⁵⁷	389	RR (M-H, állandó)	2.58 [1.79, 3.72]
ACR50 válasz aránya	1 ⁵⁷	389	RR (M-H, állandó)	5.40 [2.21, 13.20]
ACR70 válasz aránya	1 ⁵⁷	389	RR (M-H, állandó)	6.75 [1.63, 28.02]
DAS28<2,6 remisszió aránya	1 ⁵⁷	389	RR (M-H, állandó)	13.51 [1.85, 98.45]
ACR20 válasz aránya	1 ⁵⁷	389	RD (M-H, állandó)	0.31 [0.22, 0.40]
ACR50 válasz aránya	1 ⁵⁷	389	RD (M-H, állandó)	0.17 [0.11, 0.22]
ACR70 válasz aránya	1 ⁵⁷	389	RD (M-H, állandó)	0.09 [0.04, 0.13]
DAS28<2,6 remisszió aránya	1 ⁵⁷	389	RD (M-H, állandó)	0.09 [0.05, 0.13]
Abatacept 10mg biztonsági és tolerálhatósági végpontok, min. 24 hetes követési idővel				
Összes visszavonás	5 ^{57, 81, 82, 119, 143}	2982	RR (M-H, véletlen)	0.56 [0.40, 0.78]
Nem-kívánt események miatti visszavonás	5 ^{57, 81, 82, 119, 143}	2982	RR (M-H, állandó)	1.20 [0.83, 1.74]
Nem kívánt események gyakorisága	4 ^{57, 82, 119, 143}	2748	RR (M-H, véletlen)	1.04 [1.01, 1.08]
Súlyos nem-kívánt események gyakorisága	5 ^{57, 81, 82, 119, 143}	2982	RR (M-H, véletlen)	0.96 [0.73, 1.25]
Súlyos fertőzések gyakorisága	4 ^{57, 82, 119, 143}	2748	RR (M-H, véletlen)	1.43 [0.84, 2.44]

44. Táblázat: Az etanercept vizsgálatok metaanalízisének eredményei, legalább 24 hetes követési idővel

Végpont	Bevont vizsgálatok	Bevont betegek száma	Statisztika	Hatás (95% KI)
Etanercept 2x25 mg/kg hetente +MTX, DMARD elégtelenség után, min. 24 hetes követési idővel				
ACR20 válasz aránya	2 ^{46, 144}	588	RR (M-H, véletlen)	1.75 [0.82, 3.72]
ACR50 válasz aránya	2 ^{46, 144}	588	RR (M-H, véletlen)	3.34 [0.39, 28.73]
ACR70 válasz aránya	2 ^{46, 144}	588	RR (M-H, véletlen)	2.34 [0.61, 9.01]
DAS28<2,6 remisszió aránya	1 ⁴⁶	528	RR (M-H, állandó)	1.79 [1.43, 2.26]
ACR20 válasz aránya	2 ^{46, 144}	588	RD (M-H, véletlen)	0.30 [0.05, 0.55]
ACR50 válasz aránya	2 ^{46, 144}	588	RD (M-H, véletlen)	0.28 [0.14, 0.42]
ACR70 válasz aránya	2 ^{46, 144}	588	RD (M-H, véletlen)	0.18 [0.12, 0.25]
DAS28<2,6 remisszió aránya	1 ⁴⁶	528	RD (M-H, állandó)	0.22 [0.14, 0.30]

Végpont	Bevont vizsgálatok	Bevont betegek száma	Statisztika	Hatás (95% KI)
Etanercept 2x25 mg/kg hetente monoterápia, DMARD elégtelenség után, min. 24 hetes követési idővel				
ACR20 válasz aránya	1 ¹⁰¹	158	RR (M-H, állandó)	5.24 [2.76, 9.97]
ACR50 válasz aránya	1 ¹⁰¹	158	RR (M-H, állandó)	7.95 [2.94, 21.47]
ACR70 válasz aránya	1 ¹⁰¹	158	RR (M-H, állandó)	12.31 [1.64, 92.41]
ACR20 válasz aránya	1 ¹⁰¹	158	RD (M-H, állandó)	0.48 [0.35, 0.61]
ACR50 válasz aránya	1 ¹⁰¹	158	RD (M-H, állandó)	0.35 [0.23, 0.47]
ACR70 válasz aránya	1 ¹⁰¹	158	RD (M-H, állandó)	0.14 [0.06, 0.23]
Etanercept 2x25 mg/kg hetente biztonsági és tolerálhatósági végpontok, min. 24 hetes követési idővel				
Összes visszavonás	3 ^{46, 101, 144}	789	RR (M-H, véletlen)	0.44 [0.24, 0.79]
Nem-kívánt események miatti visszavonás	3 ^{46, 101, 144}	789	RR (M-H, állandó)	0.83 [0.53, 1.29]
Nem kívánt események gyakorisága	2 ^{46, 101, 144}	631	RR (M-H, véletlen)	0.95 [0.82, 1.11]
Súlyos nem-kívánt események gyakorisága	3 ^{46, 101, 144}	789	RR (M-H, véletlen)	0.88 [0.58, 1.34]
Súlyos fertőzések gyakorisága	1 ⁴⁶	542	RR (M-H, állandó)	0.61 [0.20, 1.84]

45. Táblázat: Az infliximab vizsgálatok metaanalízisének eredményei, legalább 24 hetes követési idővel

Végpont	Bevont vizsgálatok	Bevont betegek száma	Statisztika	Hatás (95% KI)
Infliximab 3mg/kg 8 hetente +MTX, DMARD elégtelenség után, min. 24 hetes követési idővel				
ACR20 válasz aránya	4 ^{89, 90, 119, 150}	1201	RR (M-H, véletlen)	2.03 [1.41, 2.92]
ACR50 válasz aránya	4 ^{89, 90, 119, 150}	1201	RR (M-H, véletlen)	3.07 [1.79, 5.27]
ACR70 válasz aránya	3 ^{90, 119, 150}	1172	RR (M-H, véletlen)	2.97 [1.97, 4.50]
DAS28<2,6 remisszió aránya	1 ¹¹⁹	275	RR (M-H, állandó)	4.67 [1.43, 15.27]
ACR20 válasz aránya	4 ^{89, 90, 119, 150}	1201	RD (M-H, véletlen)	0.28 [0.20, 0.35]
ACR50 válasz aránya	4 ^{89, 90, 119, 150}	1201	RD (M-H, véletlen)	0.21 [0.17, 0.26]
ACR70 válasz aránya	3 ^{90, 119, 150}	1172	RD (M-H, véletlen)	0.10 [0.06, 0.13]
DAS28<2,6 remisszió aránya	1 ¹¹⁹	275	RD (M-H, állandó)	0.10 [0.04, 0.16]
Infliximab 3mg/kg 8 hetente biztonsági és tolerálhatósági végpontok, min. 24 hetes követési idővel				
Összes visszavonás	4 ^{89, 90, 119, 150}	1201	RR (M-H, véletlen)	0.78 [0.34, 1.78]
Nem-kívánt események miatti visszavonás	4 ^{89, 90, 119, 150}	1201	RR (M-H, állandó)	1.84 [1.03, 3.29]
Nem kívánt események gyakorisága	3 ^{89, 119, 150}	1172	RR (M-H, véletlen)	1.02 [0.97, 1.08]
Súlyos nem-kívánt események gyakorisága	3 ^{89, 90, 119, 150}	1172	RR (M-H, állandó)	0.91 [0.64, 1.31]

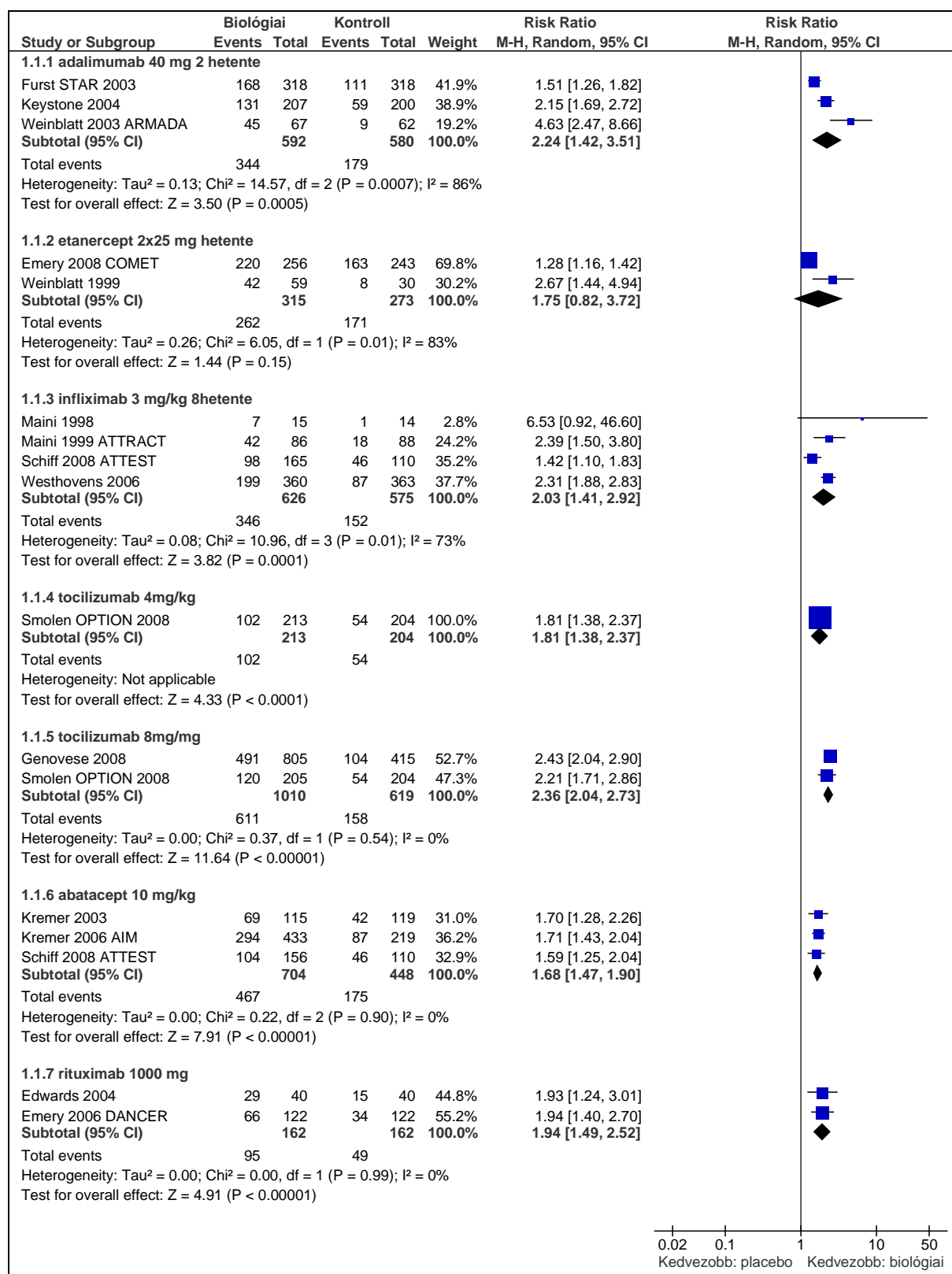
Súlyos fertőzések gyakorisága	3 ^{89, 90, 119, 150}	1170	RR (M-H, állandó)	0.89 [0.35, 2.30]
--------------------------------------	-------------------------------	------	-------------------	-------------------

46. Táblázat: A rituximab vizsgálatok metaanalízisének eredményei, legalább 24 hetes követési idővel

Végpont	Bevont vizsgálatok	Bevont betegek száma	Statisztika	Hatás (95% KI)
Rituximab 1000mg +DMARD, DMARD elégtelenség után, min. 24 hetes követési idővel				
ACR20 válasz aránya	2 ^{41, 44}	324	RR (M-H, véletlen)	1.94 [1.49, 2.52]
ACR50 válasz aránya	2 ^{41, 44}	324	RR (M-H, véletlen)	2.75 [1.75, 4.32]
ACR70 válasz aránya	2 ^{41, 44}	324	RR (M-H, véletlen)	4.12 [1.96, 8.65]
DAS28<2,6 remisszió aránya	2 ^{41, 44}	324	RR (M-H, állandó)	1.77 [1.43, 2.18]
ACR20 válasz aránya	2 ^{41, 44}	324	RD (M-H, véletlen)	0.28 [0.18, 0.39]
ACR50 válasz aránya	2 ^{41, 44}	324	RD (M-H, véletlen)	0.23 [0.14, 0.32]
ACR70 válasz aránya	2 ^{41, 44}	324	RD (M-H, véletlen)	0.15 [0.08, 0.22]
DAS28<2,6 remisszió aránya	2 ^{41, 44}	324	RD (M-H, állandó)	0.31 [0.21, 0.41]
Rituximab 1000mg monoterápia, DMARD elégtelenség után, min. 24 hetes követési idővel				
ACR20 válasz aránya	1 ⁴¹	80	RR (M-H, állandó)	1.73 [1.09, 2.75]
ACR50 válasz aránya	1 ⁴¹	80	RR (M-H, állandó)	1.73 [1.09, 2.75]
ACR70 válasz aránya	1 ⁴¹	80	RR (M-H, állandó)	3.00 [0.64, 13.98]
DAS28<3,1 EULAR	1 ⁴¹	80	RR (M-H, állandó)	1.70 [1.21, 2.38]
ACR20 válasz aránya	1 ⁴¹	80	RD (M-H, állandó)	0.28 [0.06, 0.49]
ACR50 válasz aránya	1 ⁴¹	80	RD (M-H, állandó)	0.28 [0.06, 0.49]
ACR70 válasz aránya	1 ⁴¹	80	RD (M-H, állandó)	0.10 [-0.03, 0.23]
DAS28<3,1 EULAR	1 ⁴¹	80	RD (M-H, állandó)	0.35 [0.16, 0.54]
Rituximab 1000mg +DMARD, TNF-alfa gátló elégtelenség után, min. 24 hetes követési idővel				
ACR20 válasz aránya	1 ³⁵	499	RR (M-H, állandó)	2.87 [2.09, 3.93]
ACR50 válasz aránya	1 ³⁵	499	RR (M-H, állandó)	5.40 [2.87, 10.16]
ACR70 válasz aránya	1 ³⁵	499	RR (M-H, állandó)	12.14 [2.96, 49.86]
DAS28<2,6 remisszió aránya	1 ³⁵	499	RR (M-H, állandó)	37.16 [2.28, 605.68]
ACR20 válasz aránya	1 ³⁵	499	RD (M-H, állandó)	0.33 [0.26, 0.41]
ACR50 válasz aránya	1 ³⁵	499	RD (M-H, állandó)	0.22 [0.16, 0.28]
ACR70 válasz aránya	1 ³⁵	499	RD (M-H, állandó)	0.11 [0.07, 0.15]
DAS28<2,6 remisszió aránya	1 ³⁵	499	RD (M-H, állandó)	0.09 [0.06, 0.12]
Rituximab 1000mg biztonsági és tolerálhatósági végpontok, min. 24 hetes követési idővel				
Összes visszavonás	3 ^{35, 41, 44}	960	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.40 [0.32, 0.50]
Nem-kívánt események miatti visszavonás	3 ^{35, 41, 44}	960	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	3.30 [1.08, 10.12]
Nem kívánt események gyakorisága	3 ^{35, 41, 44}	960	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	1.03 [0.77, 1.37]
Súlyos nem-kívánt események gyakorisága	3 ^{35, 41, 44}	960	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	1.08 [0.50, 2.35]
Súlyos fertőzések gyakorisága	3 ^{35, 41, 44}	960	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	1.64 [0.64, 4.21]

Végpont	Bevont vizsgálatok	Bevont betegek száma	Statisztika	Hatás (95% KI)
			Random, 95% CI)	

47. Táblázat: *A biológiai szerek+ MTX hatásosságának metaanalízise ACR20 végpont alapján, DMARD elégtelenség után*

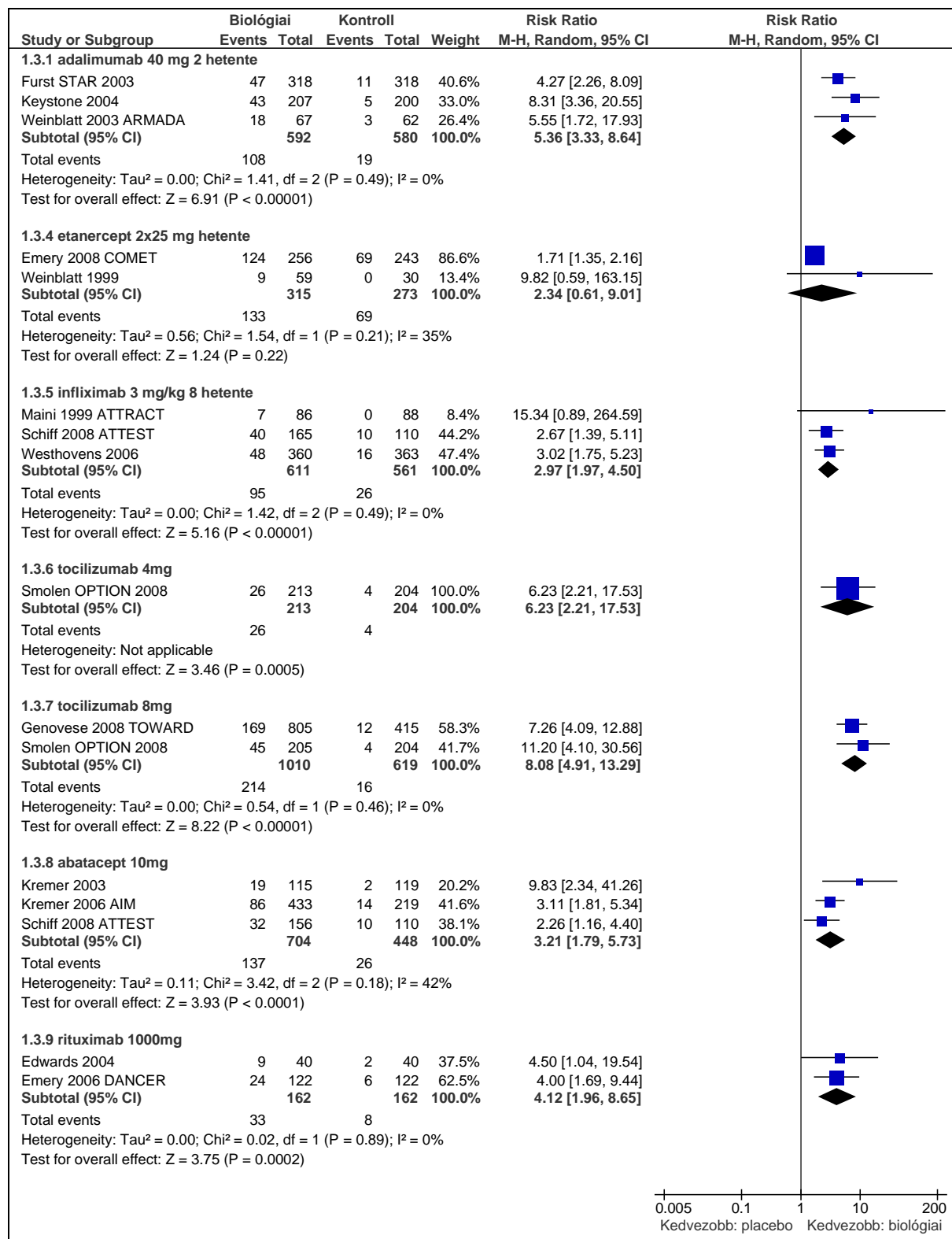


48. Táblázat A biológiai szerek+ MTX hatásosságának metaanalízise ACR50 végpont alapján, DMARD elégtelenség után

Study or Subgroup	Biológiai		Kontroll		Weight	Risk Ratio	Risk Ratio
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI
1.2.1 adalimumab 40 mg 2 hetente							
Furst STAR 2003	92	318	36	318	39.6%	2.56 [1.80, 3.64]	
Keystone 2004	81	207	19	200	36.3%	4.12 [2.60, 6.53]	
Weinblatt 2003 ARMADA	37	67	5	62	24.1%	6.85 [2.88, 16.31]	
Subtotal (95% CI)		592		580	100.0%	3.74 [2.26, 6.19]	
Total events	210		60				
Heterogeneity: $\tau^2 = 0.12$; $\chi^2 = 5.71$, $df = 2$ ($P = 0.06$); $I^2 = 65\%$ Test for overall effect: $Z = 5.12$ ($P < 0.00001$)							
1.2.2 etanercept 2x25 mg hetente							
Emery 2008 COMET	181	256	119	243	84.1%	1.44 [1.24, 1.68]	
Weinblatt 1999	23	59	1	30	15.9%	11.69 [1.66, 82.47]	
Subtotal (95% CI)		315		273	100.0%	3.34 [0.39, 28.73]	
Total events	204		120				
Heterogeneity: $\tau^2 = 2.01$; $\chi^2 = 5.02$, $df = 1$ ($P = 0.03$); $I^2 = 80\%$ Test for overall effect: $Z = 1.10$ ($P = 0.27$)							
1.2.3 infliximab 3 mg/kg 8 hetente							
Maini 1998	6	15	0	14	4.4%	12.19 [0.75, 198.20]	
Maini 1999 ATTRACT	22	86	4	88	20.1%	5.63 [2.02, 15.66]	
Schiff 2008 ATTEST	61	165	22	110	36.8%	1.85 [1.21, 2.82]	
Westhovens 2006	110	360	33	363	38.7%	3.36 [2.34, 4.82]	
Subtotal (95% CI)		626		575	100.0%	3.07 [1.79, 5.27]	
Total events	199		59				
Heterogeneity: $\tau^2 = 0.15$; $\chi^2 = 7.70$, $df = 3$ ($P = 0.05$); $I^2 = 61\%$ Test for overall effect: $Z = 4.07$ ($P < 0.0001$)							
1.2.4 tocilizumab 4mg							
Smolen OPTION 2008	67	213	22	204	100.0%	2.92 [1.88, 4.54]	
Subtotal (95% CI)		213		204	100.0%	2.92 [1.88, 4.54]	
Total events	67		22				
Heterogeneity: Not applicable Test for overall effect: $Z = 4.75$ ($P < 0.00001$)							
1.2.5 tocilizumab 8mg							
Genovese 2008 TOWARD	306	805	37	415	51.9%	4.26 [3.10, 5.87]	
Smolen OPTION 2008	90	205	22	204	48.1%	4.07 [2.66, 6.22]	
Subtotal (95% CI)		1010		619	100.0%	4.19 [3.25, 5.41]	
Total events	396		59				
Heterogeneity: $\tau^2 = 0.00$; $\chi^2 = 0.03$, $df = 1$ ($P = 0.86$); $I^2 = 0\%$ Test for overall effect: $Z = 11.00$ ($P < 0.00001$)							
1.2.6 abatacept 10 mg							
Kremer 2003	42	115	14	119	30.0%	3.10 [1.79, 5.37]	
Kremer 2006 AIM	173	433	37	219	36.3%	2.36 [1.72, 3.24]	
Schiff 2008 ATTEST	63	156	22	110	33.6%	2.02 [1.33, 3.07]	
Subtotal (95% CI)		704		448	100.0%	2.37 [1.88, 2.98]	
Total events	278		73				
Heterogeneity: $\tau^2 = 0.00$; $\chi^2 = 1.49$, $df = 2$ ($P = 0.47$); $I^2 = 0\%$ Test for overall effect: $Z = 7.37$ ($P < 0.00001$)							
1.2.7 rituximab 1000 mg							
Edwards 2004	17	40	5	40	40.5%	3.40 [1.39, 8.33]	
Emery 2006 DANCER	41	122	16	122	59.5%	2.56 [1.52, 4.31]	
Subtotal (95% CI)		162		162	100.0%	2.75 [1.75, 4.32]	
Total events	58		21				
Heterogeneity: $\tau^2 = 0.00$; $\chi^2 = 0.29$, $df = 1$ ($P = 0.59$); $I^2 = 0\%$ Test for overall effect: $Z = 4.41$ ($P < 0.0001$)							

0.005 0.1 1 10 200
Kedvezobb: placebo Kedvezobb: biológiai

49. Táblázat: A biológiai szerek+ MTX hatásosságának metaanalízise ACR70 végpont alapján, DMARD elégtelenség után

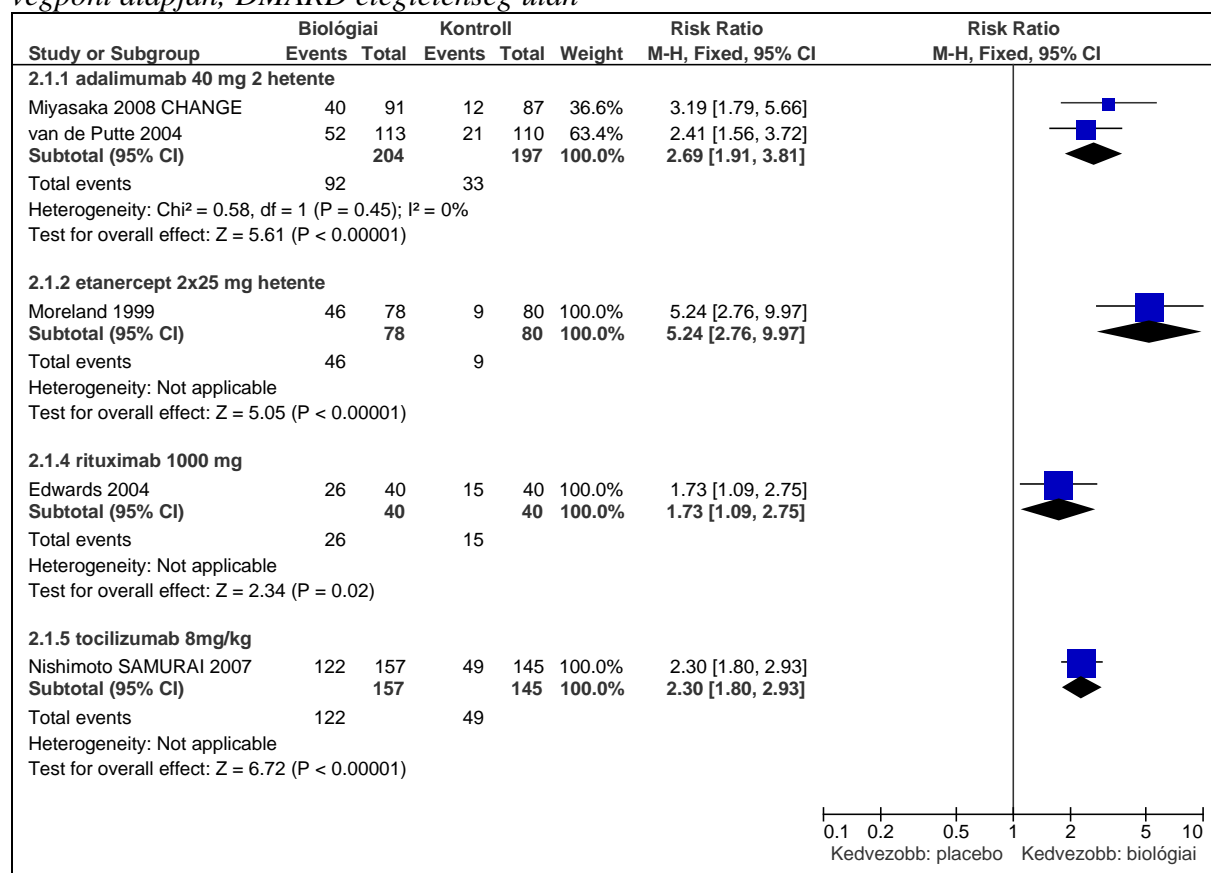


50. Táblázat: A biológiai szerek+ MTX hatásosságának metaanalízise DAS28<2,6 választ adók aránya alapján, DMARD elégtelenség után

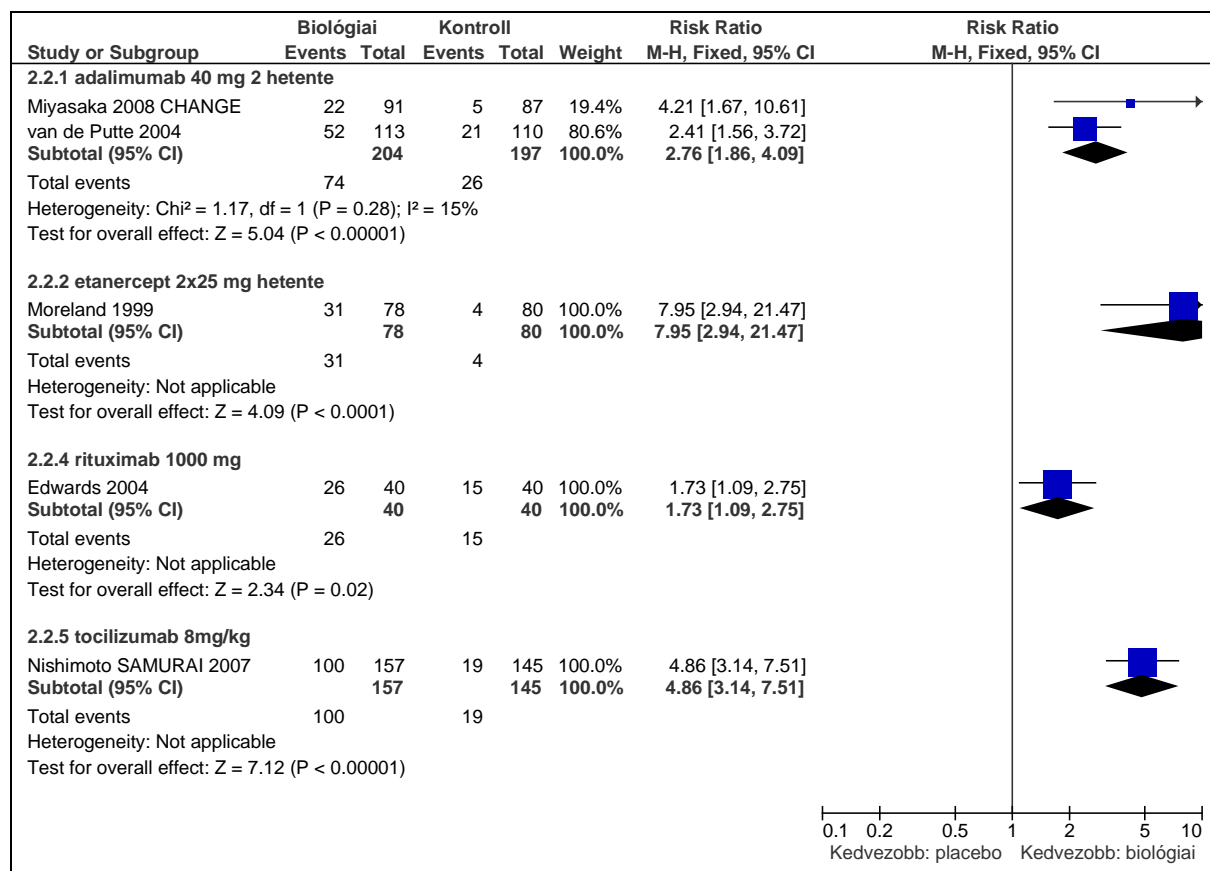
Study or Subgroup	Biológiai		Kontroll		Weight	Risk Ratio		Risk Ratio
	Events	Total	Events	Total		M-H, Fixed, 95% CI		M-H, Fixed, 95% CI
1.4.4 etanercept 2x25 mg hetente								
Emery 2008 COMET	132	265	73	263	44.0%	1.79 [1.43, 2.26]		
Subtotal (95% CI)		265		263	44.0%	1.79 [1.43, 2.26]		
Total events	132		73					
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 5.00 (P < 0.00001)								
1.4.5 infliximab 3 mg/kg 8 hetente								
Schiff 2008 ATTEST	21	165	3	110	2.2%	4.67 [1.43, 15.27]		
Subtotal (95% CI)		165		110	2.2%	4.67 [1.43, 15.27]		
Total events	21		3					
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 2.55 (P = 0.01)								
1.4.6 tocilizumab 4mg								
Smolen OPTION 2008	21	156	1	121	0.7%	16.29 [2.22, 119.40]		
Subtotal (95% CI)		156		121	0.7%	16.29 [2.22, 119.40]		
Total events	21		1					
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 2.75 (P = 0.006)								
1.4.7 tocilizumab 8mg								
Smolen OPTION 2008	47	171	1	121	0.7%	33.26 [4.65, 237.76]		
Subtotal (95% CI)		171		121	0.7%	33.26 [4.65, 237.76]		
Total events	47		1					
Heterogeneity: Not applicable								
Test for overall effect: Z = 3.49 (P = 0.0005)								
1.4.8 abatacept 10mg								
Kremer 2003	30	115	11	119	6.5%	2.82 [1.49, 5.36]		
Kremer 2006 AIM	64	433	6	219	4.8%	5.39 [2.37, 12.26]		
Schiff 2008 ATTEST	18	156	3	110	2.1%	4.23 [1.28, 14.01]		
Subtotal (95% CI)		704		448	13.4%	3.96 [2.47, 6.36]		
Total events	112		20					
Heterogeneity: Chi² = 1.63, df = 2 (P = 0.44); I² = 0%								
Test for overall effect: Z = 5.70 (P < 0.00001)								
1.4.9 rituximab 1000mg								
Edwards 2004	33	40	20	40	12.0%	1.65 [1.17, 2.32]		
Emery 2006 DANCER	82	122	45	122	27.0%	1.82 [1.40, 2.37]		
Subtotal (95% CI)		162		162	39.0%	1.77 [1.43, 2.18]		
Total events	115		65					
Heterogeneity: Chi² = 0.21, df = 1 (P = 0.65); I² = 0%								
Test for overall effect: Z = 5.30 (P < 0.00001)								
Total (95% CI)		1623		1225	100.0%	2.46 [2.11, 2.87]		
Total events	448		163					
Heterogeneity: Chi² = 33.21, df = 8 (P < 0.0001); I² = 76%								
Test for overall effect: Z = 11.40 (P < 0.00001)								

0.005 0.1 1 10 200
Kedvezőbb: kontroll Kedvezőbb: biológiai

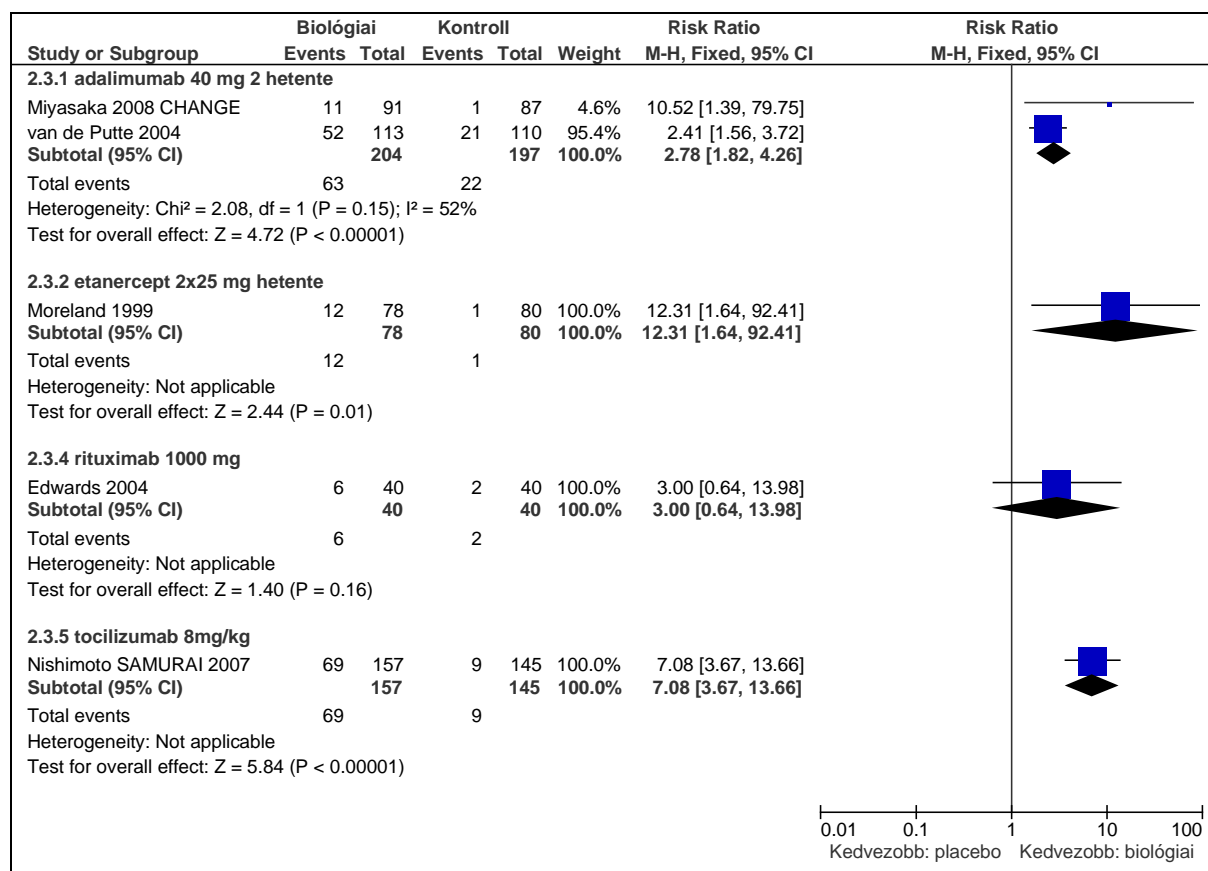
51. Táblázat: A biológiai szerek monoterápiája hatásosságának metaanalízise ACR20 végpont alapján, DMARD elégtelenség után



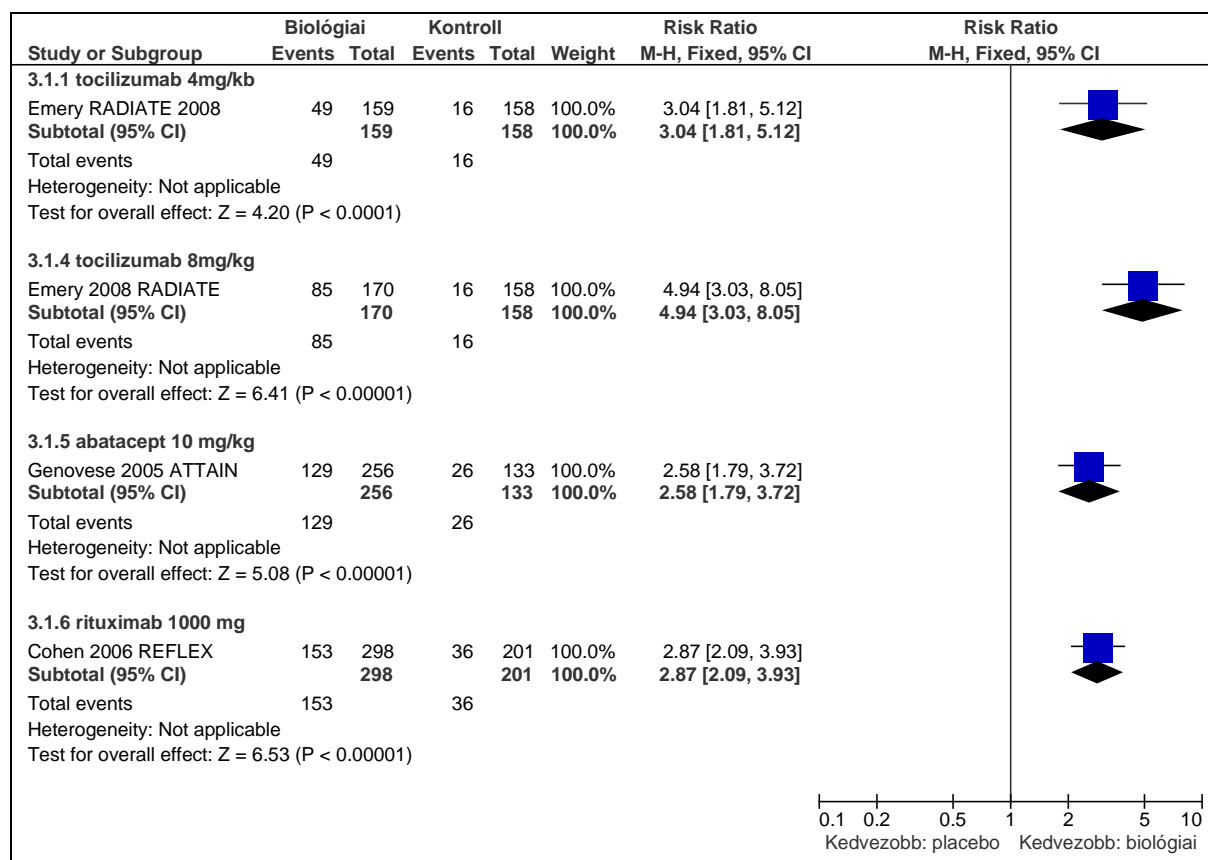
52. Táblázat: A biológiai szerek monoterápiája hatásosságának metaanalízise ACR50 végpont alapján, DMARD elégtelenség után



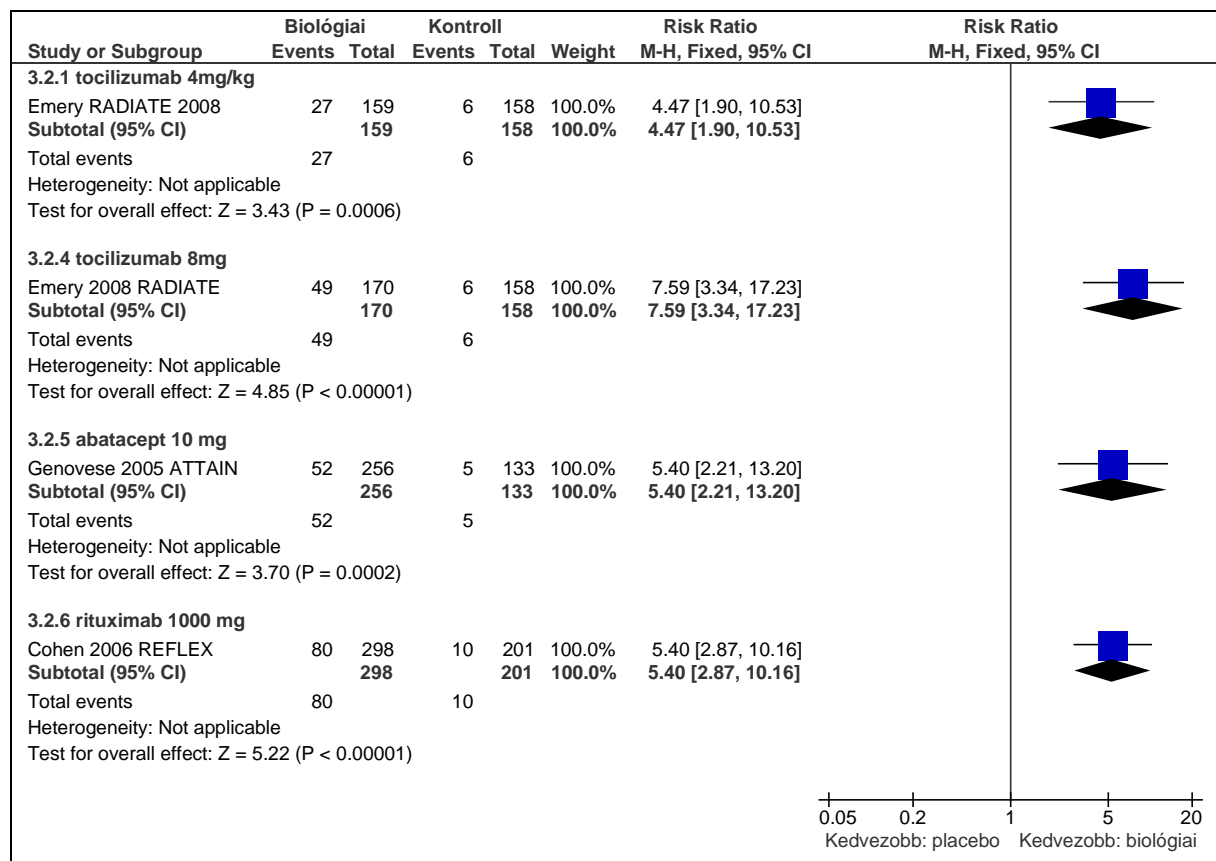
53. Táblázat: A biológiai szerek monoterápiája hatásosságának metaanalízise ACR70 végpont alapján, DMARD elégtelenség után



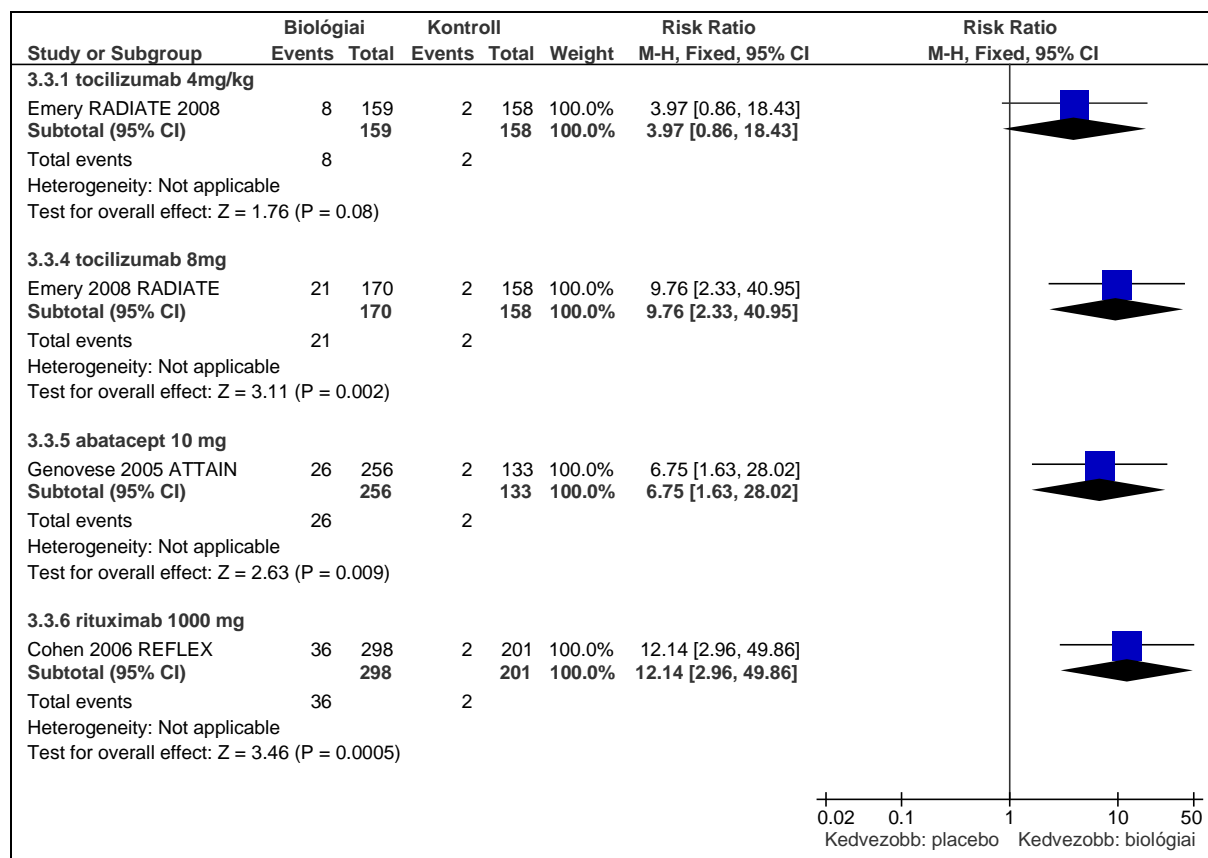
54. Táblázat: A biológiai szerek +DMARD hatásosságának metaanalízise ACR20 végpont alapján, TNF-alfa elégtelenség után



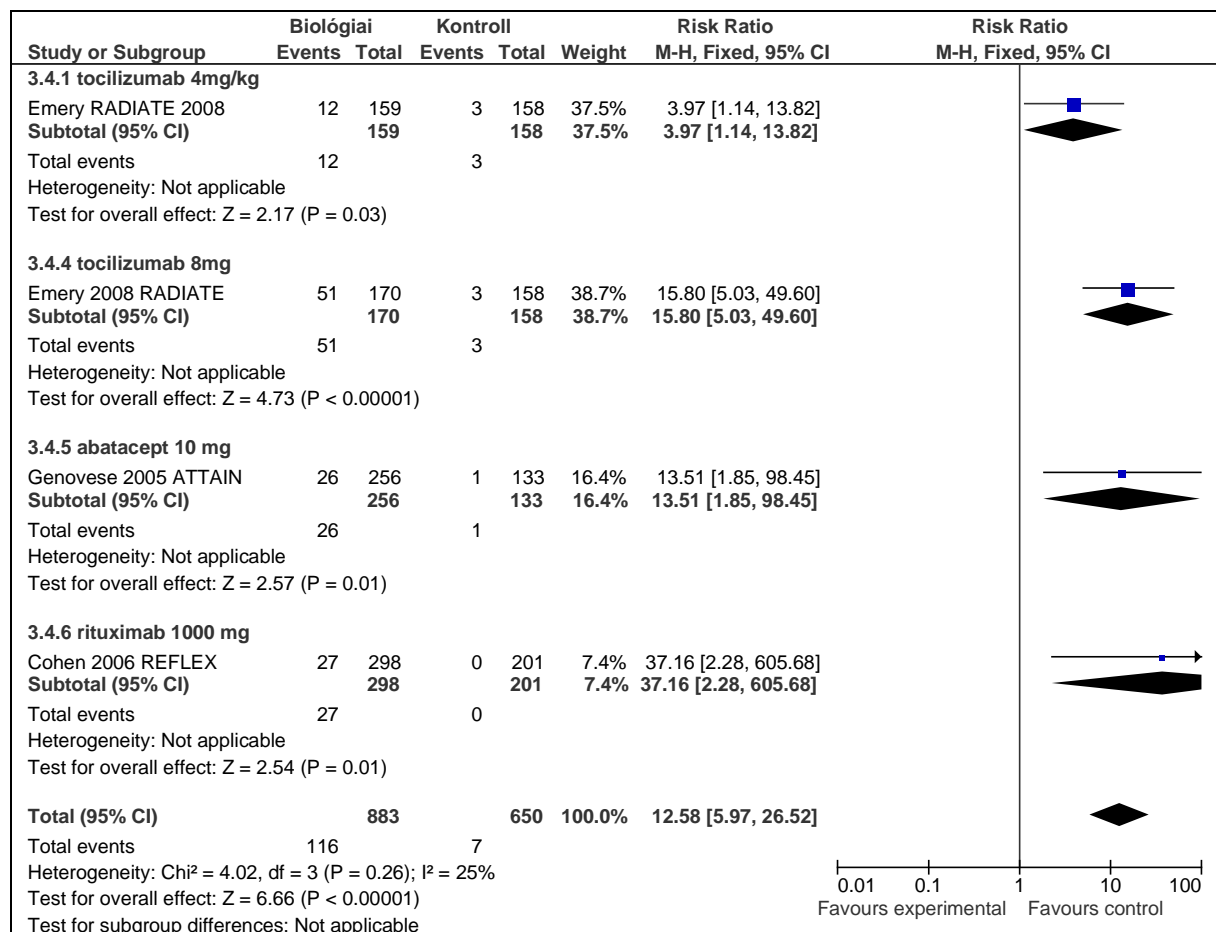
55. Táblázat: A biológiai szerek +DMARD hatásosságának metaanalízise ACR50 végpont alapján, TNF-alfa elégtelenség után
































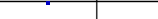



56. Táblázat: A biológiai szerek +DMARD hatásosságának metaanalízise ACR70 végpont alapján, TNF-alfa elégtelenség után



57. Táblázat: A biológiai szerek +DMARD hatásosságának metaanalízise DAS28<2,6 reagálási arány alapján, TNF-alfa elégtelenség után



58. Táblázat A biológiai szerek biztonságosságának értékelése az összes visszavonás alapján

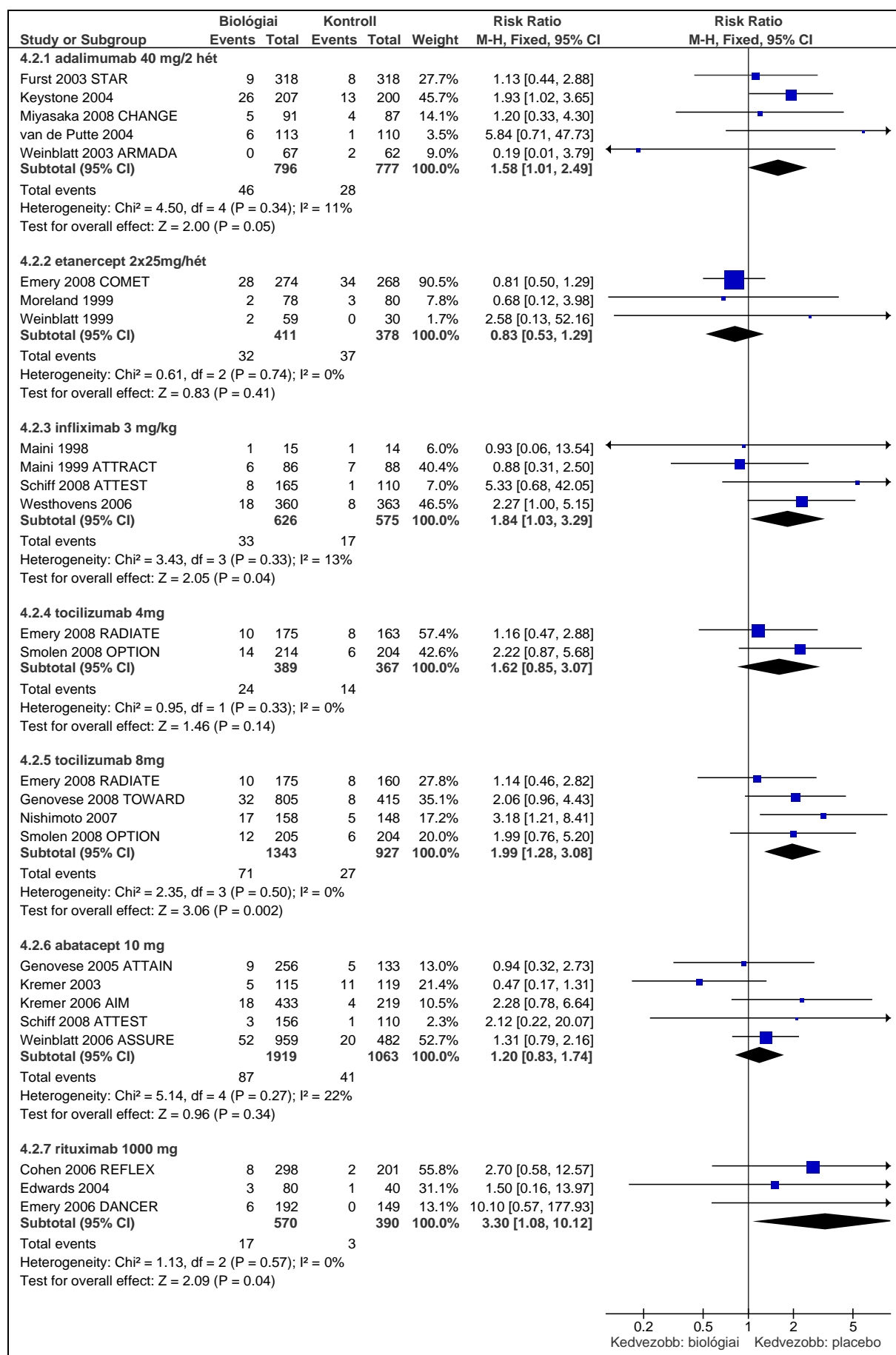
Study or Subgroup	Biológiai		Kontroll		Weight	Risk Ratio	Risk Ratio
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI
4.1.1 adalimumab 40 mg/2 hét							
Furst 2003 STAR	28	318	30	318	4.5%	0.93 [0.57, 1.53]	
Keystone 2004	48	207	60	200	5.4%	0.77 [0.56, 1.07]	
Miyasaka 2008 CHANGE	16	91	7	87	2.9%	2.19 [0.95, 5.05]	
van de Putte 2004	32	113	62	110	5.4%	0.50 [0.36, 0.70]	
Subtotal (95% CI)		729		715	18.1%	0.84 [0.53, 1.33]	
Total events	124		159				
Heterogeneity: Tau² = 0.16; Chi² = 12.60, df = 3 (P = 0.006); I² = 76%							
Test for overall effect: Z = 0.73 (P = 0.47)							
4.1.2 etanercept 2x25mg/hét							
Emery 2008 COMET	53	274	79	268	5.5%	0.66 [0.48, 0.89]	
Moreland 1999	19	78	54	80	4.9%	0.36 [0.24, 0.55]	
Weinblatt 1999	2	59	6	30	1.2%	0.17 [0.04, 0.79]	
Subtotal (95% CI)		411		378	11.7%	0.44 [0.24, 0.79]	
Total events	74		139				
Heterogeneity: Tau² = 0.17; Chi² = 7.19, df = 2 (P = 0.03); I² = 72%							
Test for overall effect: Z = 2.76 (P = 0.006)							
4.1.3 infliximab 3 mg/kg							
Maini 1998	2	15	8	14	1.5%	0.23 [0.06, 0.92]	
Maini 1999 ATTRACT	16	86	35	88	4.4%	0.47 [0.28, 0.78]	
Schiff 2008 ATTEST	13	165	3	110	1.7%	2.89 [0.84, 9.90]	
Westhovens 2006	26	360	23	363	4.2%	1.14 [0.66, 1.96]	
Subtotal (95% CI)		626		575	11.8%	0.78 [0.34, 1.78]	
Total events	57		69				
Heterogeneity: Tau² = 0.50; Chi² = 13.09, df = 3 (P = 0.004); I² = 77%							
Test for overall effect: Z = 0.59 (P = 0.56)							
4.1.4 tocilizumab 4mg							
Emery 2008 RADIATE	24	163	30	160	4.5%	0.79 [0.48, 1.28]	
Smolen 2008 OPTION	25	214	12	204	3.6%	1.99 [1.03, 3.85]	
Subtotal (95% CI)		377		364	8.1%	1.22 [0.49, 3.02]	
Total events	49		42				
Heterogeneity: Tau² = 0.35; Chi² = 4.91, df = 1 (P = 0.03); I² = 80%							
Test for overall effect: Z = 0.42 (P = 0.68)							
4.1.5 tocilizumab 8mg							
Emery 2008 RADIATE	23	175	30	160	4.5%	0.70 [0.43, 1.15]	
Genovese 2008 TOWARD	53	805	43	415	5.1%	0.64 [0.43, 0.93]	
Nishimoto 2007	23	158	14	148	3.8%	1.54 [0.82, 2.88]	
Smolen 2008 OPTION	13	205	12	204	3.2%	1.08 [0.50, 2.31]	
Subtotal (95% CI)		1343		927	16.5%	0.87 [0.58, 1.30]	
Total events	112		99				
Heterogeneity: Tau² = 0.09; Chi² = 6.45, df = 3 (P = 0.09); I² = 53%							
Test for overall effect: Z = 0.68 (P = 0.49)							
4.1.6 abatacept 10 mg							
Genovese 2005 ATTAIN	35	256	34	133	4.9%	0.53 [0.35, 0.82]	
Kremer 2003	16	115	41	119	4.4%	0.40 [0.24, 0.68]	
Kremer 2006 AIM	48	433	57	219	5.3%	0.43 [0.30, 0.60]	
Schiff 2008 ATTEST	9	156	3	110	1.6%	2.12 [0.59, 7.64]	
Weinblatt 2006 ASSURE	123	959	87	482	5.8%	0.71 [0.55, 0.91]	
Subtotal (95% CI)		1919		1063	22.0%	0.56 [0.40, 0.78]	
Total events	231		222				
Heterogeneity: Tau² = 0.08; Chi² = 11.44, df = 4 (P = 0.02); I² = 65%							
Test for overall effect: Z = 3.41 (P = 0.0007)							
4.1.7 rituximab 1000 mg							
Cohen 2006 REFLEX	56	298	96	201	5.7%	0.39 [0.30, 0.52]	
Edwards 2004	3	80	3	40	1.2%	0.50 [0.11, 2.37]	
Emery 2006 DANCER	27	192	52	149	4.9%	0.40 [0.27, 0.61]	
Subtotal (95% CI)		570		390	11.8%	0.40 [0.32, 0.50]	
Total events	86		151				
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.09, df = 2 (P = 0.95); I² = 0%							
Test for overall effect: Z = 7.93 (P < 0.00001)							
Total (95% CI)		5975		4412	100.0%	0.68 [0.56, 0.82]	
Total events	733		881				
Heterogeneity: Tau² = 0.14; Chi² = 88.32, df = 24 (P < 0.00001); I² = 73%							
Test for overall effect: Z = 4.07 (P < 0.0001)							

0.10.20.512510

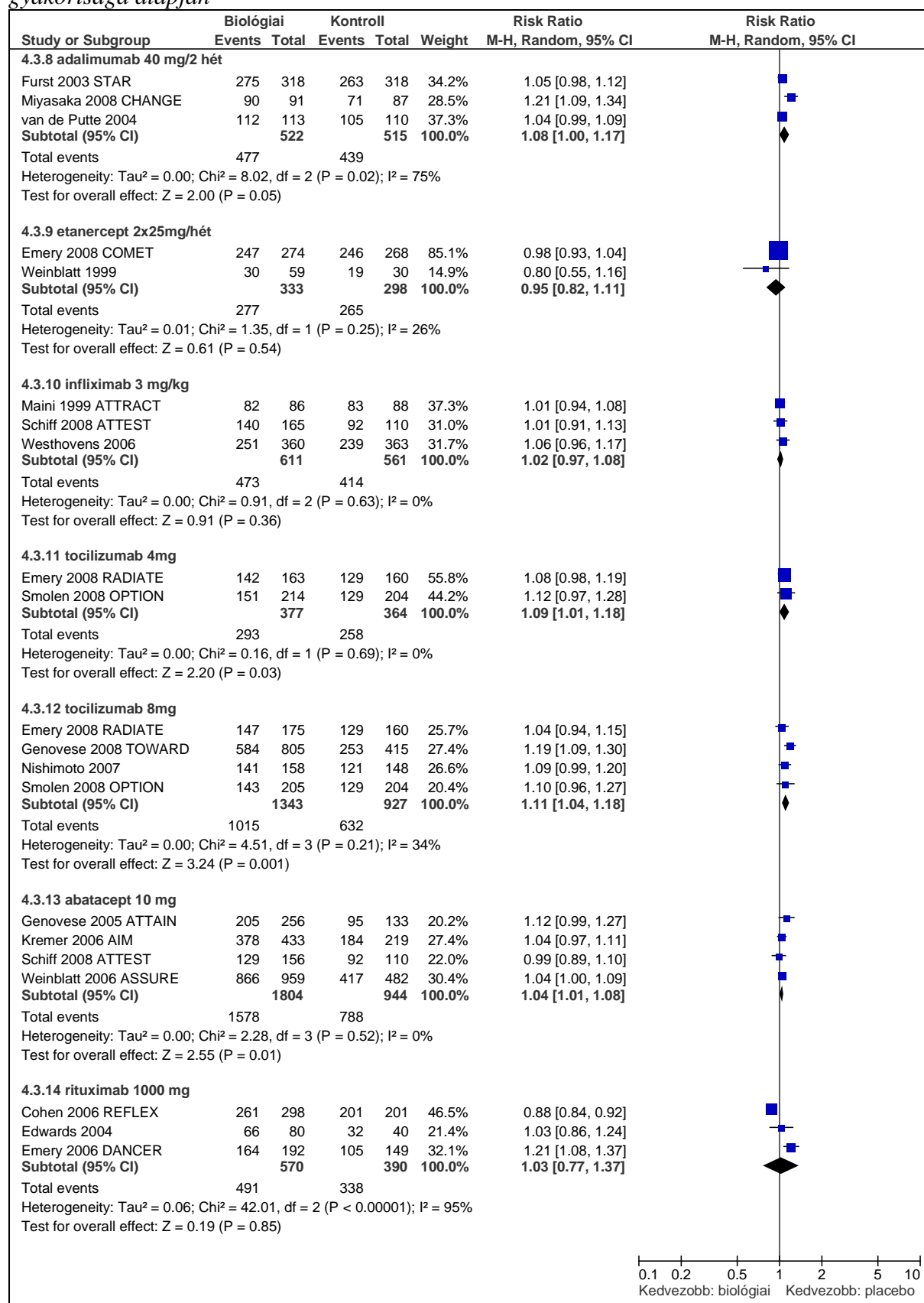
Kedvezőbb: biológiaiKedvezőbb: placebo

0.1 0.2 0.5 1 2 5 10
Kedvezőbb: biológiai Kedvezőbb: placebo

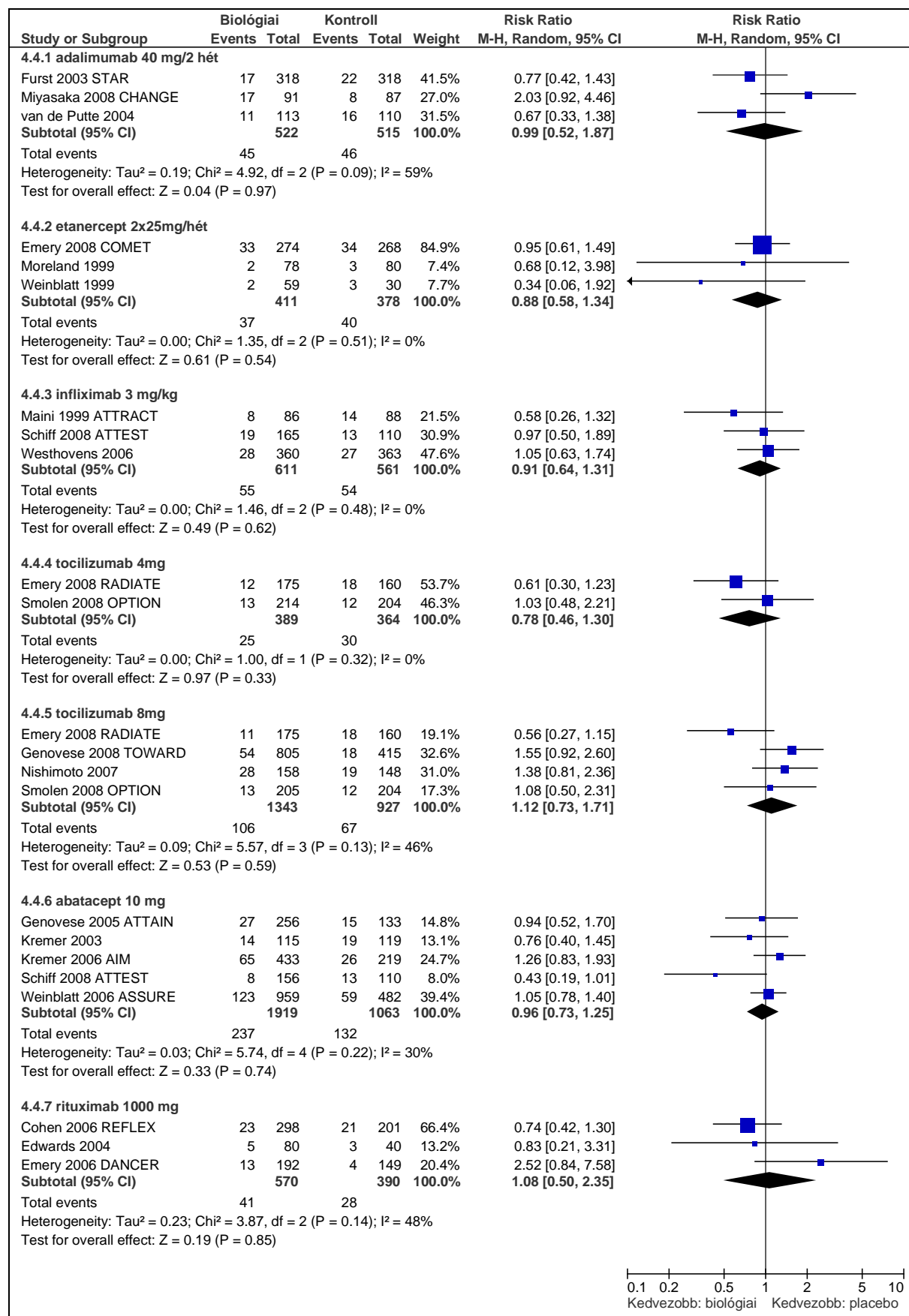
59. Táblázat: *A biológiai szerek biztonságosságának értékelése mellékhatás miatti visszavonás alapján*



60. Táblázat A biológiai szerek biztonságosságának értékelése a nem-kívánt események gyakorisága alapján



61. Táblázat: A biológiai szerek biztonságosságának értékelése a súlyos nem-kívánt események gyakorisága alapján



62. Táblázat A biológiai szerek biztonságosságának értékelése a súlyos fertőzések gyakorisága alapján

Study or Subgroup	Biológiai		Kontroll		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Events	Total	Events	Total				
4.5.1 adalimumab 40 mg/2 hét							
Furst 2003 STAR	4	308	6	318	4.8%	0.69 [0.20, 2.42]	
Keystone 2004	11	207	1	200	1.8%	10.63 [1.38, 81.56]	
Miyasaka 2008 CHANGE	6	91	1	87	1.7%	5.74 [0.70, 46.68]	
van de Putte 2004	3	113	0	110	0.9%	6.82 [0.36, 130.44]	
Subtotal (95% CI)		719		715	9.2%	3.35 [0.71, 15.73]	
Total events	24		8				
Heterogeneity: $\tau^2 = 1.42$; $\chi^2 = 7.30$, $df = 3$ ($P = 0.06$); $I^2 = 59\%$							
Test for overall effect: $Z = 1.53$ ($P = 0.13$)							
4.5.2 etanercept 2x25mg/hét							
Emery 2008 COMET	5	274	8	268	6.2%	0.61 [0.20, 1.84]	
Subtotal (95% CI)		274		268	6.2%	0.61 [0.20, 1.84]	
Total events	5		8				
Heterogeneity: Not applicable							
Test for overall effect: $Z = 0.87$ ($P = 0.38$)							
4.5.3 infliximab 3 mg/kg							
Maini 1999 ATTRACT	1	86	5	86	1.7%	0.20 [0.02, 1.68]	
Schiff 2008 ATTEST	7	165	3	110	4.3%	1.56 [0.41, 5.89]	
Westhovens 2006	6	360	6	363	6.0%	1.01 [0.33, 3.10]	
Subtotal (95% CI)		611		559	11.9%	0.89 [0.35, 2.30]	
Total events	14		14				
Heterogeneity: $\tau^2 = 0.18$; $\chi^2 = 2.64$, $df = 2$ ($P = 0.27$); $I^2 = 24\%$							
Test for overall effect: $Z = 0.23$ ($P = 0.82$)							
4.5.4 tocilizumab 4mg							
Emery 2008 RADIATE	3	163	5	160	3.8%	0.59 [0.14, 2.42]	
Smolen 2008 OPTION	3	214	2	204	2.4%	1.43 [0.24, 8.47]	
Subtotal (95% CI)		377		364	6.2%	0.83 [0.27, 2.51]	
Total events	6		7				
Heterogeneity: $\tau^2 = 0.00$; $\chi^2 = 0.59$, $df = 1$ ($P = 0.44$); $I^2 = 0\%$							
Test for overall effect: $Z = 0.33$ ($P = 0.74$)							
4.5.5 tocilizumab 8mg							
Emery 2008 RADIATE	8	175	5	160	6.3%	1.46 [0.49, 4.38]	
Genovese 2008 TOWARD	23	805	8	415	11.9%	1.48 [0.67, 3.28]	
Nishimoto 2007	12	158	8	148	10.1%	1.41 [0.59, 3.34]	
Smolen 2008 OPTION	6	205	2	204	3.0%	2.99 [0.61, 14.62]	
Subtotal (95% CI)		1343		927	31.3%	1.55 [0.95, 2.54]	
Total events	49		23				
Heterogeneity: $\tau^2 = 0.00$; $\chi^2 = 0.73$, $df = 3$ ($P = 0.87$); $I^2 = 0\%$							
Test for overall effect: $Z = 1.76$ ($P = 0.08$)							
4.5.6 abatacept 10 mg							
Genovese 2005 ATTAIN	6	256	3	133	4.0%	1.04 [0.26, 4.09]	
Kremer 2006 AIM	17	433	5	219	7.8%	1.72 [0.64, 4.60]	
Schiff 2008 ATTEST	2	156	3	110	2.4%	0.47 [0.08, 2.77]	
Weinblatt 2006 ASSURE	28	959	8	482	12.5%	1.76 [0.81, 3.83]	
Subtotal (95% CI)		1804		944	26.7%	1.43 [0.84, 2.44]	
Total events	53		19				
Heterogeneity: $\tau^2 = 0.00$; $\chi^2 = 2.13$, $df = 3$ ($P = 0.55$); $I^2 = 0\%$							
Test for overall effect: $Z = 1.33$ ($P = 0.18$)							
4.5.7 rituximab 1000 mg							
Cohen 2006 REFLEX	7	298	3	201	4.2%	1.57 [0.41, 6.01]	
Edwards 2004	4	80	1	40	1.6%	2.00 [0.23, 17.31]	
Emery 2006 DANCER	4	192	2	149	2.7%	1.55 [0.29, 8.36]	
Subtotal (95% CI)		570		390	8.5%	1.64 [0.64, 4.21]	
Total events	15		6				
Heterogeneity: $\tau^2 = 0.00$; $\chi^2 = 0.04$, $df = 2$ ($P = 0.98$); $I^2 = 0\%$							
Test for overall effect: $Z = 1.03$ ($P = 0.30$)							
Total (95% CI)		5698		4167	100.0%	1.35 [1.02, 1.77]	
Total events	166		85				
Heterogeneity: $\tau^2 = 0.00$; $\chi^2 = 18.28$, $df = 20$ ($P = 0.57$); $I^2 = 0\%$							
Test for overall effect: $Z = 2.13$ ($P = 0.03$)							

0.2 0.5 1 2 5
Kedvezőbb: biológiai Kedvezőbb: placebo

10.13 A közgazdasági elemzések keresési stratégiája

Adatbázis, keresőmotor	Keresési stratégia	Találatok/értékelhető
MEDLINE – PubMed http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=pubmed	# tocilizumab # adalimumab # etanercept #infliximab #rituximab #abatacept ("#[All Fields] AND "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh]) AND (("Costs and Cost Analysis"[Mesh] OR "Cost-Benefit Analysis"[Mesh]) OR "Economics"[Mesh] OR "cost-utility"[All Fields]) <u>Időtáv:</u> - adalimumab, etanercept, infliximab: 2005,07,31 - 2009,02,28 - tocilizumab, rituximab, abatacept: 2009,02,28-ig bezárólag	Tocilizumab: 0/0 Adalimumab: 17/3 Etanercept: 23/6 Infliximab: 27/4 (Megjegyzés: összesen 7 db különböző tanulmány TNF-alfa gátlókra) Rituximab 6/1 Abatacept: 6/2
NICE http://www.nice.org.uk/	#tocilizumab #adalimumab # etanercept #infliximab #rituximab #abatacept <u>Topic:</u> Musculoskeletal <u>Include:</u> Published guidance	Tocilizumab: 0 Adalimumab, etanercept, infliximab: 1 Rituximab: 1 Abatacept: 1
Centre for Reviews and Dissemination (http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/)	#tocilizumab <u>Type:</u> Full publication record	0/0
EULAR	<u>In Title:</u> #tocilizumab AND #cost #economic	0/0
ISPOR	#tocilizumab	0/0

10.14 Az egészség-gazdaságtani szakirodalmi áttekintés beválogatásra ill. kizárásra került hivatkozásai, Medline keresés

No.	Hivatkozások	Beválogatás/Kizárás oka
	ADALIMUMAB	
1.	Compliance with biologic therapies for rheumatoid arthritis: do patient out-of-pocket payments matter? Curkendall S, Patel V, Gleeson M, Campbell RS, Zagari M, Dubois R. Arthritis Rheum. 2008 Oct 15;59(10):1519-26.	Kizárva – nem költség/QALY-t vizsgál
2.	Treatment persistence with adalimumab, etanercept, or infliximab in combination with methotrexate and the effects on health care costs in patients with rheumatoid arthritis. Tang B, Rahman M, Waters HC, Callegari P. Clin Ther. 2008 Jul;30(7):1375-84.	Kizárva – nem költség/QALY-t vizsgál
3.	Biologic drugs for rheumatoid arthritis in the Medicare program: a cost-effectiveness analysis. Wailoo AJ, Bansback N, Brennan A, Michaud K, Nixon RM, Wolfe F. Arthritis Rheum. 2008 Apr;58(4):939-46.	Elsődleges elemzés
4.	Personal and economic burden of late-stage rheumatoid arthritis among patients treated with adalimumab: an evaluation from a patient's perspective. Mittendorf T, Dietz B, Sterz R, Cifaldi MA, Kupper H, von der Schulenburg JM. Rheumatology (Oxford). 2008 Feb;47(2):188-93.	Kizárva – nem költség/QALY-t vizsgál
5.	The effectiveness and medication costs of three anti-tumour necrosis factor alpha agents in the treatment of rheumatoid arthritis from prospective clinical practice data. Kievit W, Adang EM, Fransen J, Kuper HH, van de Laar MA, Jansen TL, De Gendt CM, De Rooij DJ, Brus HL, Van Oijen PC, Van Riel PC. Ann Rheum Dis. 2008 Sep;67(9):1229-34. Epub 2008 Jan 3.	Kizárva – nem költség/QALY-t vizsgál
6.	The burden of rheumatoid arthritis and access to treatment: uptake of new therapies. Jönsson B, Kobelt G, Smolen J. Eur J Health Econ. 2008 Jan;8 Suppl 2:S61-86.	Kizárva - review
7.	Cost of care for patients with rheumatoid arthritis receiving TNF-antagonist therapy using claims data. Wu E, Chen L, Birnbaum H, Yang E, Cifaldi M. Curr Med Res Opin. 2007 Aug;23(8):1749-59.	Kizárva – nem költség/QALY-t vizsgál
8.	Quality of life and economic impact of switching from established infliximab therapy to adalimumab in patients with rheumatoid arthritis. Walsh CA, Minnock P, Slattery C, Kennedy N, Pang F, Veale DJ, Bresnihan B, FitzGerald O.	Kizárva – nem költség/QALY-t vizsgál

No.	Hivatkozások	Beválogatás/Kizárás oka
	Rheumatology (Oxford). 2007 Jul;46(7):1148-52.	
9.	Risk of serious bacterial infections among rheumatoid arthritis patients exposed to tumor necrosis factor alpha antagonists. Curtis JR, Patkar N, Xie A, Martin C, Allison JJ, Saag M, Shatin D, Saag KG. Arthritis Rheum. 2007 Apr;56(4):1125-33.	Kizárva - nem költség/QALY-t értékel
10.	Cost effectiveness of tumour necrosis factor-alpha inhibitors as first-line agents in rheumatoid arthritis. Spalding JR, Hay J. Pharmacoeconomics. 2006;24(12):1221-32.	Elsődleges elemzés
11.	A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness. Chen YF, Jobanputra P, Barton P, Jowett S, Bryan S, Clark W, Fry-Smith A, Burls A. Health Technol Assess. 2006 Nov;10(42):iii-iv, xi-xiii, 1-229.	Elsődleges elemzés
12.	Review of eight pharmacoeconomic studies of the value of biologic DMARDs (adalimumab, etanercept, and infliximab) in the management of rheumatoid arthritis. Doan QV, Chiou CF, Dubois RW. J Manag Care Pharm. 2006 Sep;12(7):555-69.	Kizárva - review
13.	Budget impact model of rituximab after failure of one or more TNFalpha inhibitor therapies in the treatment of rheumatoid arthritis. Launois R, Payet S, Saidenberg-Kermanac'h N, Francesconi C, França LR, Boissier MC. Joint Bone Spine. 2008 Dec;75(6):688-95.	Kizárva – nem költség/QALY-t vizsgál
14.	Assessment of adherence to and persistence on disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) in patients with rheumatoid arthritis. Grijalva CG, Chung CP, Arbogast PG, Stein CM, Mitchel EF Jr, Griffin MR. Med Care. 2007 Oct;45(10 Supl 2):S66-76.	Kizárva – nem költség/QALY-t vizsgál
15.	Immune-mediated inflammatory diseases (IMiDs) and biologic therapy: a medical revolution. Kuek A, Hazleman BL, Ostör AJ. Postgrad Med J. 2007 Apr;83(978):251-60. Review.	Kizárva -review
16.	Retrospective claims data analysis of dosage adjustment patterns of TNF antagonists among patients with rheumatoid arthritis. Wu E, Chen L, Birnbaum H, Yang E, Cifaldi M. Curr Med Res Opin. 2008 Aug;24(8):2229-40.	Kizárva – nem költség/QALY-t vizsgál
17.	Modelling the cost effectiveness of TNF-alpha antagonists in the management of rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Registry. Brennan A,	Elsődleges elemzés

No.	Hivatkozások	Beválogatás/Kizárás oka
	Bansback N, Nixon R, Madan J, Harrison M, Watson K, Symmons D. Rheumatology (Oxford). 2007 Aug;46(8):1345-54.	
	ETANERCEPT	
1.	Etanercept or infliximab: the patient's considerations. Sherrick RC. Arch Intern Med. 2006 Jul 10;166(13):1418; author reply 1418.	Kizárva – nem költség/QALY-t vizsgál
2.	Modeling and cost-effectiveness analysis of etanercept in adults with rheumatoid arthritis in Japan: a preliminary analysis. Tanno M, Nakamura I, Ito K, Tanaka H, Ohta H, Kobayashi M, Tachihara A, Nagashima M, Yoshino S, Nakajima A. Mod Rheumatol. 2006;16(2):77-84.	Elsődleges elemzés
3.	Medicare coverage of tumor necrosis factor alpha inhibitors as an influence on physicians' prescribing behavior. DeWitt EM, Glick HA, Albert DA, Joffe MM, Wolfe F. Arch Intern Med. 2006 Jan 9;166(1):57-63. Erratum in: Arch Intern Med. 2006 May 8;166(9):954.	Kizárva – nem költség/QALY-t vizsgál
4.	Budget impact model of rituximab after failure of one or more TNFalpha inhibitor therapies in the treatment of rheumatoid arthritis. Launois R, Payet S, Saidenberg-Kermanac'h N, Francesconi C, França LR, Boissier MC. Joint Bone Spine. 2008 Dec;75(6):688-95.	Kizárva – nem költség/QALY-t vizsgál
5.	Compliance with biologic therapies for rheumatoid arthritis: do patient out-of-pocket payments matter? Curkendall S, Patel V, Gleeson M, Campbell RS, Zagari M, Dubois R. Arthritis Rheum. 2008 Oct 15;59(10):1519-26.	Kizárva – nem költség/QALY-t vizsgál
6.	Treatment persistence with adalimumab, etanercept, or infliximab in combination with methotrexate and the effects on health care costs in patients with rheumatoid arthritis. Tang B, Rahman M, Waters HC, Callegari P. Clin Ther. 2008 Jul;30(7):1375-84.	Kizárva – nem költség/QALY-t vizsgál
7.	Retrospective claims data analysis of dosage adjustment patterns of TNF antagonists among patients with rheumatoid arthritis. Wu E, Chen L, Birnbaum H, Yang E, Cifaldi M. Curr Med Res Opin. 2008 Aug;24(8):2229-40. Epub 2008 Jun 23.	Kizárva – nem költség/QALY-t vizsgál
8.	N-of-1 trials of expensive biological therapies: a third way? Kravitz RL, Duan N, White RH. Arch Intern Med. 2008 May 26;168(10):1030-3.	Kizárva – nem költség/QALY-t vizsgál
9.	Changing patterns of medication use in patients with rheumatoid arthritis in a Medicaid population. Grijalva CG, Chung CP, Stein CM, Mitchel EF Jr, Griffin MR. Rheumatology (Oxford). 2008	Kizárva – nem költség/QALY-t vizsgál

No.	Hivatkozások	Beválogatás/Kizárás oka
	Jul;47(7):1061-4.	
10.	Biologic drugs for rheumatoid arthritis in the Medicare program: a cost-effectiveness analysis. Wailoo AJ, Bansback N, Brennan A, Michaud K, Nixon RM, Wolfe F. Arthritis Rheum. 2008 Apr;58(4):939-46.	Elsődleges elemzés
11.	The effectiveness and medication costs of three anti-tumour necrosis factor alpha agents in the treatment of rheumatoid arthritis from prospective clinical practice data. Kievit W, Adang EM, Fransen J, Kuper HH, van de Laar MA, Jansen TL, De Gendt CM, De Rooij DJ, Brus HL, Van Oijen PC, Van Riel PC. Ann Rheum Dis. 2008 Sep;67(9):1229-34.	Kizárva – nem költség/QALY-t vizsgál
12.	Assessment of adherence to and persistence on disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) in patients with rheumatoid arthritis. Grijalva CG, Chung CP, Arbogast PG, Stein CM, Mitchel EF Jr, Griffin MR. Med Care. 2007 Oct;45(10 Supl 2):S66-76.	Kizárva – nem költség/QALY-t vizsgál
13.	Impact of etanercept on the costs of rheumatoid arthritis (RA): results from a French observational study. Juillard-Condât B, Constantin A, Cambon-Thomsen A, Bourrel R, Taboulet F. Joint Bone Spine. 2008 Jan;75(1):25-8.	Kizárva – nem költség/QALY-t vizsgál
14.	Cost of care for patients with rheumatoid arthritis receiving TNF-antagonist therapy using claims data. Wu E, Chen L, Birnbaum H, Yang E, Cifaldi M. Curr Med Res Opin. 2007 Aug;23(8):1749-59.	Kizárva – nem költség/QALY-t vizsgál
15.	[Cost of rheumatoid arthritis in france: comparison leflunomide/etanercept] Juillard-Condât B, Constantin A, Cambon-Thomsen A, Bourrel R, Taboulet F. Therapie. 2007 Mar-Apr;62(2):137-42. Epub 2007 Jun 21. French.	Kizárva – nem költség/QALY-t vizsgál
16.	Modelling the cost effectiveness of TNF-alpha antagonists in the management of rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Registry. Brennan A, Bansback N, Nixon R, Madan J, Harrison M, Watson K, Symmons D. Rheumatology (Oxford). 2007 Aug;46(8):1345-54.	Elsődleges elemzés
17.	TNF-alpha antagonists and the prevention of hospitalisation for chronic obstructive pulmonary disease. Suissa S, Ernst P, Hudson M. Pulm Pharmacol Ther. 2008;21(1):234-8.	Kizárva – nem költség/QALY-t vizsgál
18.	Immune-mediated inflammatory diseases (IMiDs) and biologic therapy: a medical revolution. Kuek A, Hazleman BL, Ostör AJ. Postgrad Med J. 2007 Apr;83(978):251-60. Review.	Kizárva - review

No.	Hivatkozások	Beválogatás/Kizárás oka
19.	Cost effectiveness of tumour necrosis factor-alpha inhibitors as first-line agents in rheumatoid arthritis. Spalding JR, Hay J. Pharmacoeconomics. 2006;24(12):1221-32.	Elsődleges elemzés
20.	A randomized, controlled study of a single intra-articular injection of etanercept or glucocorticosteroids in patients with rheumatoid arthritis. Bliddal H, Terslev L, Qvistgaard E, König M, Holm CC, Rogind H, Boesen M, Danneskiold-Samsøe B, Torp-Pedersen S. Scand J Rheumatol. 2006 Sep-Oct;35(5):341-5.	Kizárva – nem regisztrált adagolást vizsgál
21.	A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness. Chen YF, Jobanputra P, Barton P, Jowett S, Bryan S, Clark W, Fry-Smith A, Burls A. Health Technol Assess. 2006 Nov;10(42):iii-iv, xi-xiii, 1-229. Review.	Elsődleges elemzés
22.	Review of eight pharmacoeconomic studies of the value of biologic DMARDs (adalimumab, etanercept, and infliximab) in the management of rheumatoid arthritis. Doan QV, Chiou CF, Dubois RW. J Manag Care Pharm. 2006 Sep;12(7):555-69. Review.	Kizárva - review
23.	A comparison between integrating clinical practice setting and randomized controlled trial setting into economic evaluation models of therapeutics. Farahani P, Levine M, Goeree R. J Eval Clin Pract. 2006 Aug;12(4):463-70.	Elsődleges elemzés
INFLIXIMAB		
1.	Etanercept or infliximab: the patient's considerations. Sherrick RC. Arch Intern Med. 2006 Jul 10;166(13):1418; author reply 1418.	Kizárva – review
2.	Spotlight on infliximab in Crohn disease and rheumatoid arthritis. Siddiqui MA, Scott LJ. BioDrugs. 2006;20(1):67-70.	Kizárva – review
3.	Treatment for rheumatic disorders. Tindall EA, Fox DA. N Engl J Med. 2006 Mar 23;354(12):1322-3. No abstract available.	Kizárva – review
4.	Medicare coverage of tumor necrosis factor alpha inhibitors as an influence on physicians' prescribing behavior. DeWitt EM, Glick HA, Albert DA, Joffe MM, Wolfe F. Arch Intern Med. 2006 Jan 9;166(1):57-63. Erratum in: Arch Intern Med. 2006 May 8;166(9):954.	Kizárva – nem költség/QALY-t vizsgál
5.	Pharmacoeconomic study of patients with chronic inflammatory joint disease before and during infliximab treatment. Laas K, Peltomaa R,	Kizárva – nem költség/QALY-t vizsgál

No.	Hivatkozások	Beválogatás/Kizárás oka
	Kautiainen H, Puolakka K, Leirisalo-Repo M. Ann Rheum Dis. 2006 Jul;65(7):924-8.	
6.	Dose intensification with infliximab in patients with rheumatoid arthritis. Berger A, Edelsberg J, Li TT, Maclean JR, Oster G. Ann Pharmacother. 2005 Dec;39(12):2021-5.	Kizárva – nem költség/QALY-t vizsgál
7.	Infliximab: a review of its use in Crohn's disease and rheumatoid arthritis. Siddiqui MA, Scott LJ. Drugs. 2005;65(15):2179-208. Review. Erratum in: Drugs. 2006;66(10):1359.	Kizárva - review
8.	Nesiritide--not verified. April PA. N Engl J Med. 2005 Oct 6;353(14):1525-7; author reply 1525-7. No abstract available.	Kizárva – nem biológiai terápia költséget vizsgál
9.	Treatment persistence with adalimumab, etanercept, or infliximab in combination with methotrexate and the effects on health care costs in patients with rheumatoid arthritis. Tang B, Rahman M, Waters HC, Callegari P. Clin Ther. 2008 Jul;30(7):1375-84.	Kizárva – nem költség/QALY-t vizsgál
10.	Biologic drugs for rheumatoid arthritis in the Medicare program: a cost-effectiveness analysis. Wailoo AJ, Bansback N, Brennan A, Michaud K, Nixon RM, Wolfe F. Arthritis Rheum. 2008 Apr;58(4):939-46.	Elsődleges elemzés
11.	The effectiveness and medication costs of three anti-tumour necrosis factor alpha agents in the treatment of rheumatoid arthritis from prospective clinical practice data. Kievit W, Adang EM, Fransen J, Kuper HH, van de Laar MA, Jansen TL, De Gendt CM, De Rooij DJ, Brus HL, Van Oijen PC, Van Riel PC. Ann Rheum Dis. 2008 Sep;67(9):1229-34.	Kizárva – nem költség/QALY-t vizsgál
12.	[Economic evaluation of a new treatment for rheumatoid arthritis] Suka M, Yoshida K. Nippon Rinsho. 2007 Jul;65(7):1327-30. Review. Japanese.	Kizárva - review
13.	[Anti-TNF-alpha chimeric antibody (infliximab)] Amano K. Nippon Rinsho. 2007 Jul;65(7):1197-201. Review. Japanese.	Kizárva - review
14.	Cost of care for patients with rheumatoid arthritis receiving TNF-antagonist therapy using claims data. Wu E, Chen L, Birnbaum H, Yang E, Cifaldi M. Curr Med Res Opin. 2007 Aug;23(8):1749-59.	Kizárva - nem költség/QALY-t értékel
15.	TNF-alpha antagonists and the prevention of hospitalisation for chronic obstructive pulmonary disease. Suissa S, Ernst P, Hudson M. Pulm Pharmacol Ther. 2008;21(1):234-8.	Kizárva - nem költség/QALY-t értékel
16.	Not all "quality-adjusted life years" are equal. Marra CA, Marion SA, Guh DP, Najafzadeh M,	Elsődleges elemzés

No.	Hivatkozások	Beválogatás/Kizárás oka
	Wolfe F, Esdaile JM, Clarke AE, Gignac MA, Anis AH. J Clin Epidemiol. 2007 Jun;60(6):616-24.	
17.	Quality of life and economic impact of switching from established infliximab therapy to adalimumab in patients with rheumatoid arthritis. Walsh CA, Minnock P, Slattery C, Kennedy N, Pang F, Veale DJ, Bresnihan B, FitzGerald O. Rheumatology (Oxford). 2007 Jul;46(7):1148-52.	Kizárva - nem költség/QALY-t értékel
18.	Immune-mediated inflammatory diseases (IMIDs) and biologic therapy: a medical revolution. Kuek A, Hazleman BL, Ostör AJ. Postgrad Med J. 2007 Apr;83(978):251-60. Review.	Kizárva - review
19.	Risk of serious bacterial infections among rheumatoid arthritis patients exposed to tumor necrosis factor alpha antagonists. Curtis JR, Patkar N, Xie A, Martin C, Allison JJ, Saag M, Shatin D, Saag KG. Arthritis Rheum. 2007 Apr;56(4):1125-33.	Kizárva - nem költség/QALY-t értékel
20.	The comparative safety and effectiveness of TNF-alpha antagonists [corrected] Solomon DH. J Manag Care Pharm. 2007 Jan;13(1 Suppl):S7-18. Review. Erratum in: J Manag Care Pharm. 2007 Apr;13(3):292.	Kizárva – nem költség/QALY-t értékel
21.	Confirmation of administrative claims-identified opportunistic infections and other serious potential adverse events associated with tumor necrosis factor alpha antagonists and disease-modifying antirheumatic drugs. Curtis JR, Martin C, Saag KG, Patkar NM, Kramer J, Shatin D, Allison J, Braun MM. Arthritis Rheum. 2007 Mar 15;57(2):343-6. No abstract available.	Kizárva – nem költség/QALY-t értékel
22.	Cost effectiveness of tumour necrosis factor-alpha inhibitors as first-line agents in rheumatoid arthritis. Spalding JR, Hay J. Pharmacoeconomics. 2006;24(12):1221-32.	Elsődleges elemzés
23.	A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness. Chen YF, Jobanputra P, Barton P, Jowett S, Bryan S, Clark W, Fry-Smith A, Burls A. Health Technol Assess. 2006 Nov;10(42):iii-iv, xi-xiii, 1-229. Review.	Elsődleges elemzés
24.	Review of eight pharmacoeconomic studies of the value of biologic DMARDs (adalimumab, etanercept, and infliximab) in the management of rheumatoid arthritis. Doan QV, Chiou CF, Dubois RW. J Manag Care Pharm. 2006 Sep;12(7):555-	Kizárva -review

No.	Hivatkozások	Beválogatás/Kizárás oka
	69. Review.	
	Budget impact model of rituximab after failure of one or more TNFalpha inhibitor therapies in the treatment of rheumatoid arthritis. Launois R, Payet S, Saidenberg-Kermanac'h N, Francesconi C, França LR, Boissier MC. Joint Bone Spine. 2008 Dec;75(6):688-95.	Kizárva – nem költség/QALY-t vizsgál
25.	Retrospective claims data analysis of dosage adjustment patterns of TNF antagonists among patients with rheumatoid arthritis. Wu E, Chen L, Birnbaum H, Yang E, Cifaldi M. Curr Med Res Opin. 2008 Aug;24(8):2229-40.	Kizárva – nem költség/QALY-t vizsgál
26.	Modelling the cost effectiveness of TNF-alpha antagonists in the management of rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Registry. Brennan A, Bansback N, Nixon R, Madan J, Harrison M, Watson K, Symmons D. Rheumatology (Oxford). 2007 Aug;46(8):1345-54.	Elsődleges elemzés
27.	Assessment of adherence to and persistence on disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) in patients with rheumatoid arthritis. Grijalva CG, Chung CP, Arbogast PG, Stein CM, Mitchel EF Jr, Griffin MR. Med Care. 2007 Oct;45(10 Supl 2):S66-76.	Kizárva – nem költség/QALY-t vizsgál
	RITUXIMAB	
1.	Budget impact model of rituximab after failure of one or more TNFalpha inhibitor therapies in the treatment of rheumatoid arthritis. Launois R, Payet S, Saidenberg-Kermanac'h N, Francesconi C, França LR, Boissier MC. Joint Bone Spine. 2008 Dec;75(6):688-95.	Kizárva – nem költség/QALY-t vizsgál
2.	UK cost-utility analysis of rituximab in patients with rheumatoid arthritis that failed to respond adequately to a biologic disease-modifying antirheumatic drug. Kielhorn A, Porter D, Diamantopoulos A, Lewis G. Curr Med Res Opin. 2008 Sep;24(9):2639-50.	Elsődleges elemzés
3.	Immune-mediated inflammatory diseases (IMiDs) and biologic therapy: a medical revolution. Kuek A, Hazleman BL, Ostör AJ. Postgrad Med J. 2007 Apr;83(978):251-60. Review.	Kizárva - review
4.	UK consultant rheumatologists' access to biological agents and views on the BSR Biologics Register. Kay LJ, Griffiths ID; BSR Biologics Register Management committee. Rheumatology (Oxford). 2006 Nov;45(11):1376-9.	Kizárva – nem költség/QALY-t vizsgál
5.	Rituximab (Rituxan) for rheumatoid arthritis. [No authors listed] Med Lett Drugs Ther. 2006 Apr	Kizárva - review

No.	Hivatkozások	Beválogatás/Kizárás oka
	24;48(1233):34-5. Review.	
6.	[Current conception of rheumatoid polyarthritis treatment: towards a therapeutic revolution?] Sany J. Bull Acad Natl Med. 2003;187(5):957-73; discussion 973-6. Review.	Kizárva - review
	ABATACEPT	
1.	Cost-effectiveness of abatacept in patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis and inadequate response to tumor necrosis factor-alpha antagonists. Vera-Llonch M, Massarotti E, Wolfe F, Shadick N, Westhovens R, Sofrygin O, Maclean R, Li T, Oster G. J Rheumatol. 2008 Sep;35(9):1745-53.	Elsődleges elemzés
2.	Treatment impact on estimated medical expenditure and job loss likelihood in rheumatoid arthritis: re-examining quality of life outcomes from a randomized placebo-controlled clinical trial with abatacept. Cole JC, Li T, Lin P, MacLean R, Wallenstein GV. Rheumatology (Oxford). 2008 Jul;47(7):1044-50.	Kizárva – nem költség/QALY-t vizsgál
3.	NICE and new drugs for rheumatoid arthritis. [No authors listed] Lancet. 2008 May 3;371(9623):1477.	Kizárva – review
4.	Cost-effectiveness of abatacept in patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate. Vera-Llonch M, Massarotti E, Wolfe F, Shadick N, Westhovens R, Sofrygin O, Maclean R, Yuan Y, Oster G. Rheumatology (Oxford). 2008 Apr;47(4):535-41.	Elsődleges elemzés
5.	Immune-mediated inflammatory diseases (IMiDs) and biologic therapy: a medical revolution. Kuek A, Hazleman BL, Ostör AJ. Postgrad Med J. 2007 Apr;83(978):251-60. Review.	Kizárva - review
6.	[Current conception of rheumatoid polyarthritis treatment: towards a therapeutic revolution?] Sany J. Bull Acad Natl Med. 2003;187(5):957-73; discussion 973-6. Review.	Kizárva - review

10.15 Az egészség-gazdaságtani elemzés részletes módszertana

10.15.1 Egészségi állapottal összefüggő életminőség

Bansback vizsgálatában alkalmazott egyenlet ¹⁴ a Boggs által publikált regressziós elemzésen alapul, amely adalimumab vizsgálatok eredményeinek összesítését használja (n=1970) ²¹

Az elemzésben alkalmazott összefüggés:

1. Egyenlet

$$\text{HUI3} = 0.76 - 0.28 \cdot \text{HAQ} + 0.05 \cdot \text{female},$$

ahol a „female” változó értéke 1, ha nőről van szó, különben a változó értéke 0.

Boggs szerint a fenti képletnél jobban illeszkedne a valós adatokra egy nem lineáris összefüggés, de ezt a nem–lineáris együtthatós összefüggést még nem publikálták és nem alkalmazták költséghatékonysági elemzésekben.

Az EQ-5D indexet a HAQ érték alapján becsültük vegyes lineáris regressziós modellel. Az elemzéshez a két tocilizumab vizsgálat (OPTION and LITHE, N=1800) adatait használtuk fel. Teszteltük az együtthatók szignifikanciáját a HAQ indexszel valamint annak négyzetének használatával egyaránt, ezek alapján egy kevert lineáris és nem-lineáris részt tartalmazó modellt alkalmaztunk.

Az eredmények azt mutatják, hogy a lineáris modellben a becsült együtthatók azonosak Boggs becslésével:

2. Egyenlet

$$\text{EQ5D} = 0.89 - 0.28 \cdot \text{HAQ}$$

($p < .0001$)

A HAQ négyzetét beépítve a modellbe az illeszkedés jobb lett és a négyzetes tag is szignifikáns lett a regresszióban.

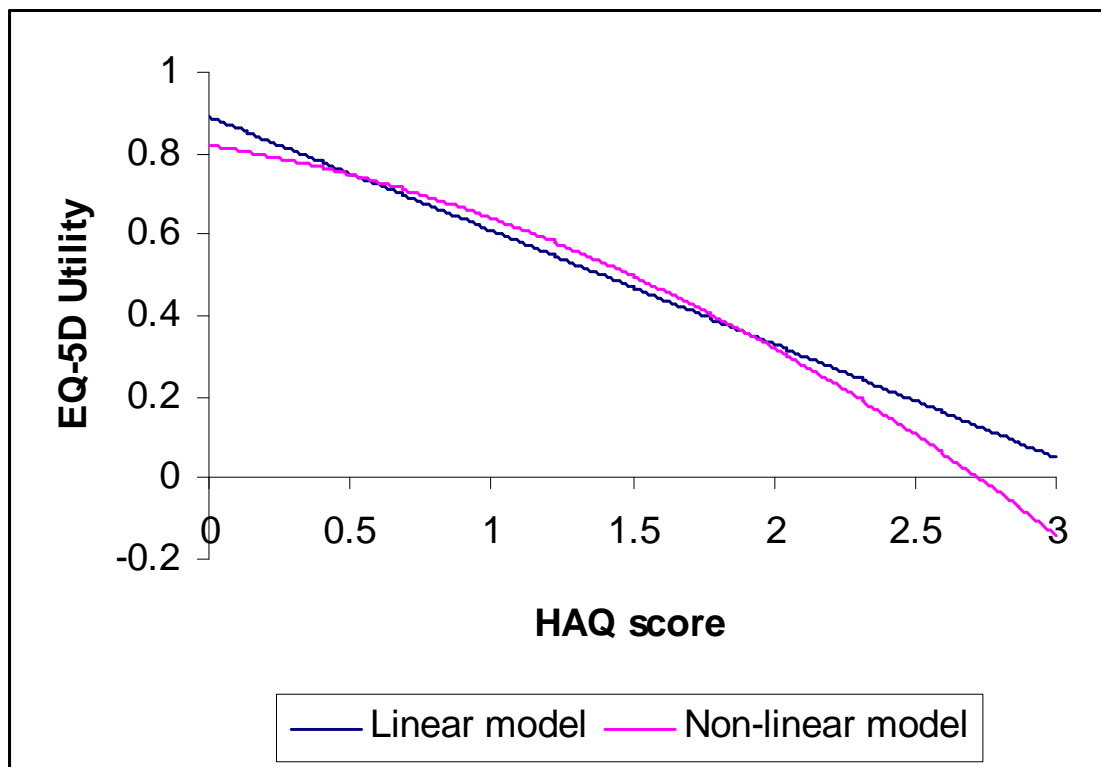
3. Egyenlet

$$\text{EQ5D} = 0.82 - 0.11 \cdot \text{HAQ} - 0.07 \cdot \text{HAQ}^2$$

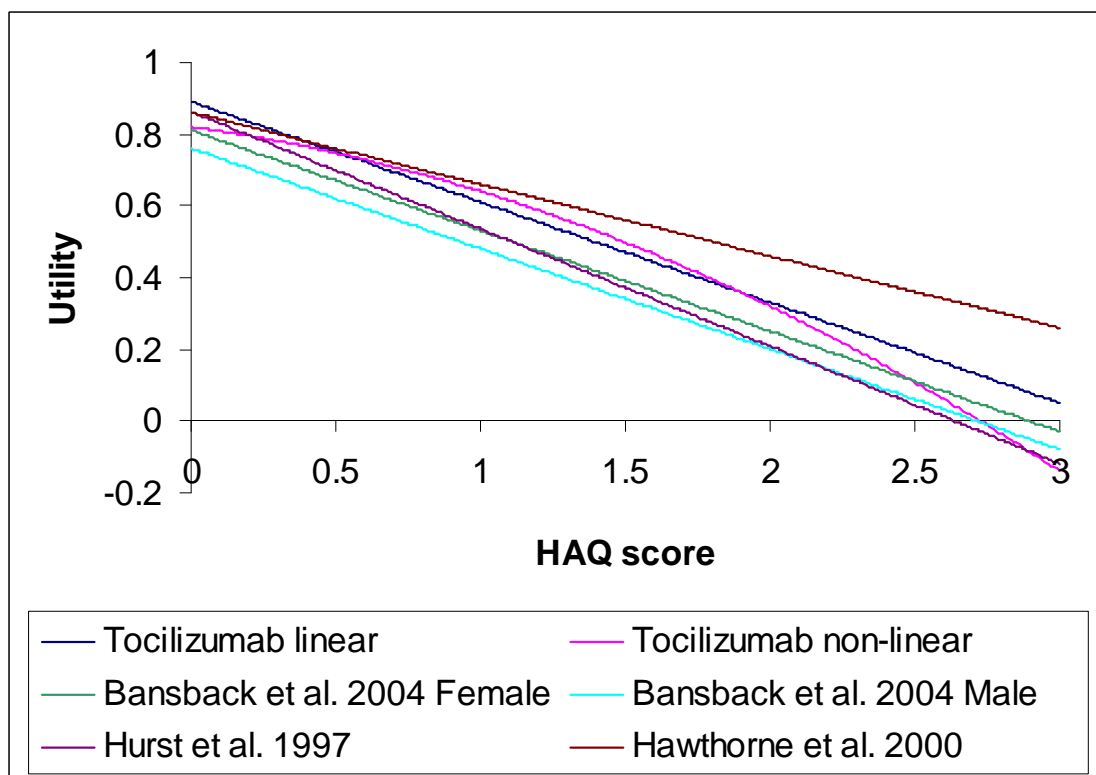
$p < .0001$ mindkét együttható esetében

A becsült hasznossági érték eltérő a két modell esetében (14. ábra), ami azt mutatja, hogy a költséghatékonysági elemzés eredménye függ a alkalmazott egyenlettől.

14. ábra Az életminőség becslése a modellben a HAQ pont függvényében



15. ábra Az életminőség becslése a HAQ pont függvényében a különböző publikált tanulmányokban



Általában a NICE javaslata alapján az EQ-5D értékeit használtuk az egészségnyereség mérésére, ahol ez lehetséges. Alkalmazva Boggs és kollégái javaslatát a nem-lineáris modellre, megfelelőbb illeszkedést kaptunk, ezért a 2. Egyenletet használjuk a modell alap esetében. Ennek ellenére az érzékenység-vizsgálat alkalmával teszteljük a modell eredményeit az összes lehetséges HAQ-hasznosság összefüggés mellett (15. ábra).

10.15.2 Melléklet: A reagálók arányának évenkénti korrekciója

Anderson és munkatársai randomizált kontrollált klinikai vizsgálatok elsődleges eredményeit használták fel. Összefüggést találtak a betegség fennállásának ideje és a pozitív terápiás válasz között. Ha a betegség egy évvel hosszabb ideje áll fenn, az 0,98-dal növeli a pozitív terápiás válasz esélyét. Képlettel leírva:

4. Egyenlet

$$OR_{t+1} = \frac{\frac{P_{t+1}}{1 - P_{t+1}}}{\frac{P_t}{1 - P_t}} = 0,98$$

, ahol a P_t a pozitív válasz aránya a t -edik időpontban, P_{t+1} ugyanezen arány a következő évben., OR_{t+1} az esély-hányados egy további év betegségfennállás esetén és t a terápiás válasz időpontja. A modellben két további két esély-hányadost OR_α valamint OR_β használtunk, amik fél éves időtávon vizsgálják a terápiás választ;

5. Egyenlet

$$OR_\alpha = \frac{\frac{P_{t+\frac{1}{2}}}{1 - P_{t+\frac{1}{2}}}}{\frac{P_t}{1 - P_t}}$$

És

6. Egyenlet

$$OR_\beta = \frac{\frac{P_{t+1}}{1 - P_{t+1}}}{\frac{P_{t+\frac{1}{2}}}{1 - P_{t+\frac{1}{2}}}}$$

Majd a 4. Egyenlet, az 5. Egyenlet valamint a 6. Egyenletből a következő formulát kapjuk;

7. Egyenlet

$$OR_\alpha \cdot OR_\beta = OR_{t+1} = 0.98$$

OR_α valamint OR_β egyenlőségét felhasználva a plusz fél év miatt bekövetkező esély növekedés értéke;

$$OR_\alpha = OR_\beta = \sqrt{OR_{t+1}} = \sqrt{0.98}$$

A 3. Egyenletet P_{t+1} -re megoldva:

8. Egyenlet

$$P_{t+1} = \frac{OR_{t+1} \frac{P_t}{1-P_t}}{1 + OR_{t+1} \frac{P_t}{1-P_t}}$$

és ugyanez fél évre:

$$P_{t+1/2} = \frac{OR_{\alpha} \frac{P_t}{1-P_t}}{1 + OR_{\alpha} \frac{P_t}{1-P_t}}$$

ami megadja a terápiás válasz arányát a következő növekményi időtávra. Ennek segítségével meghatározható a valószínűségi hányados valamint a terápiás válasz aránya.

10.15.3Melléklet: Probabilisztikus érzékenység-vizsgálat

63. Táblázat: A probabilisztikus érzékenységvizsgálatban használt eloszlások és paramétereik

Paraméter		Eloszlás	Paraméterek
ACR válaszok aránya		Dirichlet	N=alpha a gamma eloszlás paramétere ACR kategóriánként
Átmenet-valószínűség	BRMD	Béta	Alpha = 33,67, Béta = 320,147
	tDMARD	Béta	Alpha = 26,97, Béta = 72,92
Kezeléssel összefüggő hosszú távú állapot romlás	Tocilizumab DMARD-IR	Normális	Átlag = -0,0088, SE = 0,00432
	Tocilizumab TNF-IR	Normális	Átlag = -0,0064, SE = 0,00666
	BRMD	Normális	Átlag = 0, SE = 0,00432
	tDMARD	Háromszög	Modusz = 0,0225, Min= 0,015, Max=0,03
	Tüneti kezelés	Háromszög	Modusz = 0,03, Min= 0,0225, Max=0,0375
HAQ értéke ACR csoportonként	DMARD-IR	Nem reagáló	Átlag = 0,1357, SE = 0,01679
		ACR20-49	Átlag = 0,44266, SE = 0,01831
		ACR50-69	Átlag = 0,66795, SE = 0,0261

		ACR70+	Normális	Átlag = 0,92257, SE = 0,03201
	TNF-IR	Nem reagáló	Normális	Átlag = 0,09788, SE = 0,02162
		ACR20-49	Normális	Átlag = 0,40455, SE = 0,03412
		ACR50-69	Normális	Átlag = 0,6704, SE = 0,05794
		ACR70+	Normális	Átlag = 0,94945, SE = 0,06424
Mortalitási ráta RA betegeknél			Log-Normális	Átlag = 1,33 (CI 1,099 – 1,61); 1-nél nagyobb adatokat vizsgálva

10.15.4Melléklet: Monitorozás költségei

64. Táblázat: *Monitorozás költségei a terápia megkezdése előtt*

Terápia megkezdése előtt	Abatacept	Adalimumab	Etanercept	Infliximab	Rituximab	Leflunomid	Methotrexat
tbc szűrés	88 Ft	88 Ft	88 Ft	88 Ft			
Vérkép	219 Ft	219 Ft	219 Ft	219 Ft	219 Ft	219 Ft	219 Ft
Vizeletvizsgálat	223 Ft	223 Ft	223 Ft	223 Ft	223 Ft	223 Ft	223 Ft
Elektrolitok	184 Ft	184 Ft	184 Ft	184 Ft	184 Ft		
Májfunkció	420 Ft	420 Ft	420 Ft	420 Ft	420 Ft	420 Ft	420 Ft
Vesefunkció	237 Ft	237 Ft	237 Ft	237 Ft	237 Ft	237 Ft	
antinukleáris antitest	457 Ft	457 Ft	457 Ft	457 Ft	457 Ft		
anti DNS	1 332 Ft	1 332 Ft	1 332 Ft	1 332 Ft	1 332 Ft		
Mellkasröntgen							831 Ft
hepatitis B antitest (HBsAg)	731 Ft	731 Ft	731 Ft	731 Ft	731 Ft		67 Ft
hepatitis C vírus (HCV)					20 057 Ft		
mellkas röntgen		831 Ft	831 Ft	831 Ft			831 Ft
szérum albumin v.							66 Ft
tüdőgyógyászati konzílium		1 095 Ft	1 095 Ft	1 095 Ft			
kardiológiai szakvizsgálat		1 095 Ft	1 095 Ft	1 095 Ft			
szakorvosi kontroll - reumatológia	1 095 Ft	1 095 Ft	1 095 Ft	1 095 Ft	1 095 Ft	1 095 Ft	1 095 Ft
Összesen	4 986 Ft	8 007 Ft	8 007 Ft	8 007 Ft	24 956 Ft	2 194 Ft	3 752 Ft
Terápiás időszakra	1 534 Ft	2 464 Ft	2 464 Ft	2 464 Ft	7 679 Ft	675 Ft	1 155 Ft

65. Táblázat: *Monitorozás költségei terápia közben*

Terápia közben	Abatacept	Adalimumab	Etanercept	Infliximab	Rituximab	Leflunomid	Methotrexat
Vérkép	2 628 Ft	2 628 Ft	2 628 Ft	2 628 Ft	2 628 Ft	2 628 Ft	1 314 Ft
Vizeletvizsgálat	2 681 Ft	2 681 Ft	2 681 Ft	2 681 Ft	2 681 Ft	2 681 Ft	1 340 Ft
Elektrolitok	2 208 Ft	2 208 Ft	2 208 Ft	2 208 Ft	2 208 Ft		
Májfunkció	5 046 Ft	5 046 Ft	5 046 Ft	5 046 Ft	5 046 Ft	5 046 Ft	2 523 Ft
Vesefunkció	2 838 Ft	2 838 Ft	2 838 Ft	2 838 Ft	2 838 Ft	2 838 Ft	1 419 Ft
mellkas röntgen	1 661 Ft	1 661 Ft	1 661 Ft	1 661 Ft	1 661 Ft		
tüdőgyógyászati konzílium	2 190 Ft						
kardiológiai szakvizsgálat (6 havonta)	2 190 Ft	2 190 Ft	2 190 Ft	2 190 Ft	2 190 Ft		
Reuma	6 570 Ft	6 570 Ft	6 570 Ft	6 570 Ft	6 570 Ft	6 570 Ft	6 570 Ft
Összesen	28 012 Ft	25 822 Ft	25 822 Ft	25 822 Ft	25 822 Ft	19 763 Ft	13 166 Ft
Monitorozás összesen	29 546 Ft	28 285 Ft	28 285 Ft	28 285 Ft	33 500 Ft	20 438 Ft	14 321 Ft